

Université de Montréal

**Changements dans le circuit de la récompense suite à la  
bulbectomie olfactive : une nouvelle approche pour  
étudier des antidépresseurs**

par  
Thomas Romeas

Département de Pharmacologie  
Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de maîtrise  
en Pharmacologie

Janvier 2009

© Thomas Romeas, 2009

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Changements dans le circuit de la récompense suite à la bulbectomie olfactive : une  
nouvelle approche pour étudier des antidépresseurs

présenté par :  
Thomas Romeas

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr Laurent Descarries, président-rapporteur  
Dr Graciela Piñeyro, directrice de recherche  
Dr Sandra M. Boye, co-directrice de recherche  
Dr Pierre Beaulieu, membre du jury

## RÉSUMÉ

La dépression est une maladie chronique, récurrente et potentiellement mortelle qui affecte plus de 20 % de la population à travers le monde. Les mécanismes sous-jacents de la dépression demeurent incompris et la pharmacothérapie actuelle, largement basée sur l'hypothèse monoaminergique, fait preuve d'une efficacité sous optimale et d'une latence thérapeutique élevée. Par conséquent, la recherche est amenée à élaborer de nouveaux traitements pharmacologiques. Pour détecter leur action, il est avant tout nécessaire de développer des outils expérimentaux adéquats. Dans cette optique, notre but a été de mesurer l'anhédonie, un symptôme cardinal de la dépression, chez le rat de laboratoire. L'anhédonie a été définie comme une réduction de la récompense et a été mesurée avec le test de consommation de sucrose et la technique d'autostimulation intracérébrale. En vue d'induire l'anhédonie, nous avons effectué une bulbectomie olfactive, une procédure qui entraîne divers changements biochimiques, cellulaires et comportementaux similaires à ceux de l'état dépressif et qui peuvent être renversés par un traitement antidépresseur chronique. Nos résultats montrent que la bulbectomie olfactive produit également l'anhédonie, reflétée par une réduction durable de la consommation de sucrose et par une réduction de l'efficacité de l'amphétamine dans le test d'autostimulation intracérébrale. Ces effets ont été présents jusqu'à trois à quatre semaines suivant la chirurgie. La bulbectomie olfactive a aussi été associée à une augmentation de l'élément de réponse liant l'AMPc dans le striatum, un index moléculaire associé à l'anhédonie. Ces découvertes suggèrent que l'anhédonie peut être

produite et étudiée de façon fiable dans le modèle de bulbectomie olfactive et que le circuit de récompense pourrait constituer une cible cohérente pour de nouvelles drogues en vue du traitement de la dépression.

Mots clés : dépression; anhédonie ; bulbectomie olfactive ; antidépresseurs; récompense ; modèle animal.

## ABSTRACT

Depression is a chronic, recurrent and potentially deadly disorder that affects over 20 % of the population worldwide. The mechanisms underlying depression are still not understood and current pharmacotherapy, based largely on monoaminergic hypotheses, is plagued by suboptimal efficacy and delayed therapeutic latency. This has led to a search for novel pharmacological treatments. To achieve this, it is first necessary to develop adequate experimental tools. With this in mind, we aimed to measure anhedonia, a cardinal symptom of depression, in laboratory rats. We defined anhedonia as a reduction in reward, and measured it with the sucrose intake test and in the intracranial self-stimulation paradigm. In order to induce anhedonia, we surgically removed the olfactory bulbs, a procedure that results in a host of behavioral, cellular and biochemical changes that are qualitatively similar to those observed in clinical depression. These changes are long-lasting and reversed by chronic antidepressant treatment, validating olfactory bulbectomy as an animal model of depression. Our results show that olfactory bulbectomy also produces anhedonia, reflected by a stable and long-lasting reduction in sucrose intake as well as a reduction in the rewarding effectiveness of amphetamine in the self-stimulation paradigm. These effects were present even after three to four weeks post-surgery. Olfactory bulbectomy was also associated with increased striatal cAMP response element binding, a molecular index associated with depressive-like behaviour. These findings suggest that anhedonia can be reliably produced and studied within the

olfactory bulbectomy model and that reward circuitry may comprise a logical target for novel drugs to treat depression.

Keywords: depression; anhedonia; olfactory bulbectomy; antidepressants; reward; animal model.

# TABLE DES MATIÈRES

<b>RÉSUMÉ.....</b>	<b>III</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>V</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>VII</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>IX</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>X</b>
<b>LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS .....</b>	<b>XI</b>
<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>XIII</b>
<b>1 INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 DÉPRESSION ET ANTIDÉPRESSEURS .....</b>	<b>3</b>
<b>1.1.1 DÉPRESSION.....</b>	<b>3</b>
1.1.1.1 Démographie et épidémiologie .....	3
1.1.1.2 Présentation clinique .....	5
1.1.1.3 Hypothèses pathogéniques .....	6
1.1.1.3.1 Dysfonction de la neurotransmission monoaminergique .....	6
1.1.1.3.2 Dérégulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire.....	10
1.1.1.3.3 Facteurs neurotrophiques.....	13
<b>1.1.2 TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE DE LA DEPRESSION.....</b>	<b>18</b>
1.1.2.1 Antidépresseurs actuels : cibles moléculaires et mécanismes d'action .....	18
1.1.2.2 Traitements pharmacologiques actuels .....	26
1.1.2.3 Limites des traitements pharmacologiques actuels .....	32
1.1.2.4 Traitements pharmacologiques en développement.....	33
<b>1.2 MODÈLES ANIMAUX DE DÉPRESSION .....</b>	<b>38</b>
<b>1.2.1 MODELES ANIMAUX TRADITIONNELS .....</b>	<b>40</b>
1.2.1.1 Tests de criblage .....	40
1.2.1.1.1 Test de nage forcée .....	41
1.2.1.1.2 Test de suspension par la queue.....	43
1.2.1.2 Modèles de stress .....	44
1.2.1.2.1 Modèle d'impuissance .....	45
1.2.1.2.2 Modèle de stress chronique modéré.....	46
1.2.1.3 Modèles pharmacologiques.....	47
1.2.1.4 Modèles génétiques.....	49
1.2.1.5 Modèle de lésion : la bulbectomie olfactive.....	50
<b>1.2.2 MODÈLE ANIMAL DE BULBECTOMIE OLFACTIVE ET ANHÉDONIE .....</b>	<b>52</b>
1.2.2.1 Symptôme d'anhédonie.....	52
1.2.2.2 Pourquoi étudier l'anhédonie ? .....	56
1.2.2.3 Pourquoi l'anhédonie dans le modèle de bulbectomie olfactive ?.....	58
<b>1.3 MESURE D'ANHÉDONIE DANS LE MODÈLE DE BULBECTOMIE OLFACTIVE... 60</b>	<b>60</b>
<b>1.3.1 MESURE DE LA RÉCOMPENSE FACE A UN STIMULUS NATUREL.....</b>	<b>60</b>
<b>1.3.2 MESURE DE LA RÉCOMPENSE FACE A UNE DROGUE D'ABUS DANS LE TEST D'AUTOSTIMULATION INTRACÉRÉBRALE .....</b>	<b>62</b>
<b>1.4 HYPOTHÈSES ET OBJECTIFS DE RECHERCHE .....</b>	<b>67</b>
<b>2 MATÉRIELS ET MÉTHODES .....</b>	<b>70</b>
<b>2.1 SUJETS .....</b>	<b>70</b>
<b>2.2 BULBECTOMIE OLFACTIVE .....</b>	<b>70</b>
<b>2.3 TEST DE CONSOMMATION D'UNE SOLUTION DE SUCROSE (RÉCOMPENSE NATURELLE).....</b>	<b>71</b>
<b>2.3.1 CONSOMMATION DE SUCROSE .....</b>	<b>71</b>
<b>2.3.2 POIDS DES ANIMAUX.....</b>	<b>72</b>

2.3.3	ACTIVITÉ DANS LE CHAMP OUVERT ILLUMINÉ.....	72
2.3.4	POIDS DES BULBES OLFACTIFS.....	73
2.3.5	IMMUNOBUVARDAGE DE TYPE WESTERN.....	74
2.4	TEST DE CONSOMMATION DE QUININE .....	75
2.5	RÉCOMPENSE DE L'AMPHÉTAMINE DANS LE TEST D'AUTOSTIMULATION INTRACÉRÉBRALE.....	76
2.5.1	CHIRURGIE.....	76
2.5.2	APPAREIL.....	77
2.5.3	PROCÉDURE.....	77
2.5.4	HISTOLOGIE .....	79
2.6	ANALYSE STATISTIQUE .....	79
3	RÉSULTATS.....	80
3.1	CHANGEMENTS DANS LA RÉCOMPENSE APRÈS LA BULBECTOMIE OLFACTIVE .....	80
3.1.1	RÉCOMPENSE DE SUCROSE.....	80
3.1.2	TEST DE CONSOMMATION DE QUININE.....	82
3.1.3	RÉCOMPENSE DE L'AMPHÉTAMINE .....	84
3.2	VALIDATION DU MODÈLE DE BULBECTOMIE OLFACTIVE.....	89
3.2.1	ACTIVITÉ DANS LE CHAMP OUVERT ILLUMINÉ.....	89
3.2.2	POIDS DES ANIMAUX ET DU TISSU DES BULBES RÉSIDUELS .....	89
3.2.3	MESURE BIOCHIMIQUE DU FACTEUR DE TRANSCRIPTION CREB.....	91
4	DISCUSSION .....	94
4.1	VALIDATION DU TEST DE SUCROSE ET DE LA BULBECTOMIE OLFACTIVE....	94
4.2	EFFETS DE LA BULBECTOMIE OLFACTIVE SUR LA FONCTION DE RÉCOMPENSE .....	96
4.2.1	DIMINUTION DE LA RÉCOMPENSE FACE À UN STIMULUS NATUREL.....	96
4.2.2	DIMINUTION DE LA SENSIBILITÉ DE LA RÉCOMPENSE FACE À UNE DROGUE D'ABUS .....	97
4.2.3	CORRÉLATION BIOCHIMIQUE .....	101
4.3	LIMITES DE L'ÉTUDE .....	104
4.4	DEVELOPPEMENT FUTUR .....	106
5	CONCLUSION .....	109
6	BIBLIOGRAPHIE.....	111



## LISTE DES TABLEAUX

<u>TABLEAU 1</u> : CRITÈRES POUR LE DIAGNOSTIC DE LA DÉPRESSION MAJEURE.....	7
<u>TABLEAU 2</u> : LES ANTIDÉPRESSEURS AUGMENTENT LA NEUROTRANSMISSION SÉROTONINERGIQUE .....	22

## LISTE DES FIGURES

<u>FIGURE 1</u> : REPRÉSENTATION SCHÉMATIQUE DU NEURONE SÉROTONINERGIQUE.....	24
<u>FIGURE 2</u> : LE CIRCUIT DOPAMINERGIQUE MÉSOLIMBIQUE DE LA RÉCOMPENSE .....	55
<u>FIGURE 3</u> : NOMBRE DE RÉPONSES EN FONCTION DU NOMBRE DE PULSIONS DE STIMULATION DANS LE TEST D'AUTOSTIMULATION INTRACÉRÉBRALE. ....	64
<u>FIGURE 4</u> : DÉPLACEMENT DE LA COURBE DU NOMBRE DE RÉPONSES EN FONCTION DU NOMBRE DE PULSIONS VERS LA GAUCHE SUITE À UN TRAITEMENT AVEC UNE SUBSTANCE RENFORÇANTE (EX.: DROGUE D'ABUS) OU VERS LA DROITE SUITE À UN TRAITEMENT AVEC UNE SUBSTANCE ANTAGONISTE DOPAMINERGIQUE OU ANTAGONISTE OPIACE.....	66
<u>FIGURE 5</u> : LA BULBECTOMIE OLFACTIVE A REDUIT LA CONSOMMATION D'UNE SOLUTION DE SUCROSE A 1 % (A) MAIS PAS LA CONSOMMATION D'EAU (B) .....	81
<u>FIGURE 6</u> : LA REDUCTION DE LA CONSOMMATION DE SUCROSE N'A PAS ETE ASSOCIEE A UNE ATTENUATION DE LA DISCRIMINATION GUSTATIVE. ....	83
<u>FIGURE 7</u> : LA BULBECTOMIE OLFACTIVE A ATTENUÉ L'EFFET RECOMPENSANT DE L'AMPHETAMINE DANS LE TEST D'AUTOSTIMULATION INTRACEREBRALE.....	85
<u>FIGURE 8</u> : L'AMPHETAMINE (1 MG/KG, I.P.) A PRODUIT UN DEPLACEMENT LATERAL PLUS LARGE DANS LA COURBE DE REPNSES EN FONCTION DU NOMBRE DE PULSIONS CHEZ LES RATS TEMOINS (A, B) COMPARATIVEMENT AUX RATS BULBECTOMISES (C, D) .....	87
<u>FIGURE 9</u> : EFFET DE 1 MG/KG (IP) D'AMPHETAMINE (SYMBOLES PLEINS) ET DE LA SOLUTION SALINE (SYMBOLES VIDES) SUR LES TAUX DE REPONSE ASYMPTOTIQUE, CHEZ LES RATS BULBECTOMISES (CERCLES PLEINS : N = 5 ; CERCLES VIDES : N = 5) ET LES RATS TEMOINS (TRIANGLES PLEINS : N = 4 ; TRIANGLES VIDES : N = 5) .....	88
<u>FIGURE 10</u> : LA BULBECTOMIE OLFACTIVE A AUGMENTÉ L'ACTIVITÉ LOCOMOTRICE SPONTANÉE DANS LE CHAMP OUVERT ILLUMINÉ .....	90
<u>FIGURE 11</u> : EFFETS DE LA BULBECTOMIE OLFACTIVE SUR LE POIDS DES ANIMAUX ET LE POIDS DES BULBES RÉSIDUELS .....	92
<u>FIGURE 12</u> : LA QUANTITÉ RELATIVE DE LA FORME ACTIVE (PHOSPHORYLÉE ; pCREB) DE CREB EST PLUS ÉLEVÉE CHEZ LES RATS BULBECTOMISÉS (BARRE HACHURÉE, N = 13) QUE LES RATS TÉMOINS (BARRE VIDE, N = 13) .....	93

## LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

5-HIAA	Acide 5-hydroxyindoloacétique
5-HT	Sérotonine ; 5-hydroxytryptamine
5-HT <sub>1/2/3-A/B/C/D</sub>	Sérotonine famille 1, 2 ou 3 et sous famille A, B, C ou D (récepteurs)
AD<	Antidépresseur(Saarelainen, Hendolin et al.)
AMPA	$\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthylisoazol-4-propionate
AMPc	Adénosine monophosphate cyclique
ANOVA	Analyse de variance
ATC(s)	Antidépresseur(s) tricyclique(s)
bcl-2	Lymphome à cellule B du gène 2 ; B cell lymphoma gene-2
BDNF	Facteur neurotrophique dérivé du cerveau ; Brain-derived neurotrophic factor
BO	Bulbectomie olfactive
CB <sub>1</sub>	Cannabinoïde 1 (récepteurs)
CCPA	Conseil canadien de protection des animaux
CREB	Élément de réponse liant l'AMPc ; cAMP response element binding
D <sub>1/2</sub>	Dopaminergique 1 ou 2 (récepteurs)
DA	Dopamine
HH	Axe hypothalamo-hypophysaire
IMAO(s)	Inhibiteur(s) de la monoamine oxydase
ip	Intra-péritonéale
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IRSNA(s)	Inhibiteur(s) de la recapture de sérotonine et de noradrénaline
ISRS(s)	Inhibiteur(s) sélectif(s) de la recapture de sérotonine
ISRN(s)	Inhibiteur(s) sélectif(s) de la recapture de noradrénaline
iv	Intra-veineuse
MAO-A/B	Monoamine oxydase-A ou B

MAP	Protéines kinases activant les mitogènes ; Mitogen-activated protein kinase
MCH	Hormone concentrant la mélanine ; Melanin-concentrating hormone
MHPG	3-méthoxy-4-hydroxyphénylglycol
MT <sub>1/2</sub>	Mélatoninergiques 1 ou 2 (récepteurs)
NA	Noradrénaline
NGF	Facteur de croissance des nerfs ; Nerve growth factor
NK <sub>1</sub>	Neurokinine 1
NMDA	N-méthyl-d-aspartate
OBX	Olfactory bulbectomy ; Olfactory bulbectomized rat
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
pCREB	CREB phosphorylé
SDS-PAGE	Sodium dodecyl sulfate - polyacrylamide gel electrophoresis
SHAM	Témoins
Trk	Récepteur(s) tyrosine kinase
Trk-B	Récepteur(s) tyrosine kinase B

## REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier ma directrice Graciela Pineyro et ma co-directrice Sandra Boye qui m'ont accueilli et guidé tout au long de ma maîtrise. Merci d'avoir toujours été à mon écoute, de m'avoir aidé et de m'avoir fait évoluer dans mon apprentissage en recherche.

Je voudrais évidemment remercier mes parents qui m'ont encouragé dans le développement de mes études à l'étranger et m'ont toujours appuyé. Je souhaiterais pouvoir être un « parent » aussi exemplaire que vous l'avez été pour moi. Merci.

Je remercie toute ma famille, plus précisément Mamie, Marie et Mo qui, soit par téléphone, soit par courriel, m'ont apporté le petit « coucou » qui fait du bien.

Merci à Melissa, pour absolument tout ! La liste est immense et ton support a été démesuré. Ton expérience a été très utile pour la rédaction de mon mémoire, mais je retiens surtout ton dévouement et tes petites attentions qui ont été sans égales.

Merci à mon « crew » : Dav, Jé, Joub, Ju, Paul et Tyns sans oublier notre mentor, Philippe Canonnier. Vous êtes toujours là, toujours aux sommets, ambitieux mais aussi exemplaires dans la difficulté.

Je souhaiterais remercier l'ensemble des personnes qui ont contribué à mon expérience au Centre de recherche Fernand-Seguin. Je remercie tout particulièrement Janick qui fait un travail incroyable aussi bien pour les chercheurs que pour les étudiants. Également, Ouissame pour sa bonne humeur, son sourire et ses conseils, ce fut un plaisir de travailler avec toi. Je remercie Saoussane ainsi que Mohammad pour leurs conseils mais aussi leurs blagues qui ont toujours été les bienvenues. Merci à Nicolas, Francois, Marc, Faiza, Elodie, Caroline, Annette, Jean-François et Diane pour leur aide, leurs conseils ou tout simplement l'ambiance qu'ils ont pu apporter aux cours de nos échanges.

Enfin, je remercie le Département de pharmacologie qui m'a particulièrement bien accueilli, encadré et formé mais aussi qui m'a donné la chance, malgré mon statut d'étudiant étranger, d'étudier ma discipline favorite. Je suis fière d'avoir fait partie de ce département et d'avoir participé aux cours qui y sont donnés.

# 1 INTRODUCTION

La dépression est une maladie chronique, récurrente et potentiellement mortelle qui affecte plus de 20 % de la population à travers le monde (Nestler, Barrot et al. 2002). Bien que des facteurs génétiques et des conditions environnementales contribuent à son apparition (McGuffin, Katz et al. 1996; Sullivan, Neale et al. 2000), les mécanismes physiopathologiques de la dépression demeurent inconnus et sont réduits à l'état d'hypothèses. Ainsi, la dépression se définit uniquement en clinique, par une constellation de signes et de symptômes. Malgré un manque de connaissances mécanistiques, les chercheurs tentent depuis de nombreuses années de proposer le médicament approprié aux patients souffrant de la dépression. Malheureusement, l'action sous-optimale des antidépresseurs (ADs) implique que le traitement de cette maladie demeure un problème majeur du XXI<sup>ème</sup> siècle. En effet, les agents actuels, tous basés sur la modulation de la neurotransmission monoaminergique, possèdent une efficacité partielle ainsi qu'une latence d'action thérapeutique prolongée (Frazer and Conway 1984; Rickels and Schweizer 1990). Cette problématique ne fait qu'accentuer le fardeau économique engendré par la dépression et contribue fortement à la faible qualité de vie, la souffrance et l'augmentation de la mortalité chez les patients touchés par cette pathologie (Murray and Lopez 1997; Duman 2007).

Il est donc nécessaire d'axer les recherches vers le développement de drogues aux mécanismes d'actions novateurs, d'efficacité plus élevée et d'action plus rapide. Pour détecter leurs effets, il est impératif d'établir un modèle expérimental adéquat, dont la

capacité de détection de molécules potentiellement antidépressives ne s'arrêtera pas à celle des drogues modulant la fonction monoaminergique. Dans ce but, notre projet consiste à développer un modèle animal chez le rat de laboratoire, permettant d'étudier un symptôme cardinal de la dépression, l'anhédonie, caractérisée par la diminution du plaisir. Nous avons utilisé le modèle de bulbectomie olfactive (BO) au sein duquel on retrouve des changements comportementaux, neuroendocriniens et neurochimiques ainsi qu'une atrophie limbique à long terme également observés chez les patients dépressifs (Kelly, Wrynn et al. 1997; Sheline 2003). De plus, un traitement chronique avec des drogues antidépressives peut être administré chez les animaux dans ce modèle, comme chez les patients souffrant de dépression, qui doivent recevoir un traitement médicamenteux à long terme pour obtenir un effet thérapeutique. À travers les recherches suivantes, nous allons étudier l'anhédonie dans le modèle de BO en mesurant les changements dans la récompense des animaux par l'intermédiaire de différents tests comportementaux. Nous souhaitons ainsi développer un modèle animal fiable pour l'étude d'ADs aussi bien traditionnels que nouveaux et participer à l'avancée des recherches dans le domaine de la dépression.

## **1.1 DÉPRESSION ET ANTIDÉPRESSEURS**

### **1.1.1 DÉPRESSION**

#### **1.1.1.1 Démographie et épidémiologie**

À l'échelon mondial, la dépression fait partie des dix plus importantes causes de morbidité et de mortalité d'après l'Organisation Mondiale de la Santé (*OMS*). Elle se situe au quatrième rang parmi les maladies les plus invalidantes (Murray and Lopez 1996). Plusieurs prédictions suggèrent que cette pathologie se classe au second rang mondial des maladies entraînant le plus d'invalidité ajustée en termes d'années de vie (Disability Adjusted Life Years ; DALYs) d'ici les années 2020 à 2030 (Murray and Lopez 1996; Mathers and Loncar 2006). La dépression est probablement une des maladies psychiatriques les plus communes puisqu'elle affecte 121 millions de personnes à travers le monde avec une prévalence annuelle de 15 % (*OMS*). De plus, elle fait partie des pathologies biomédicales majeures recensées dans les pays développés tels que les États-Unis où 17 % de la population totale est touchée (American-Psychiatric-Association). Au Canada, environ 8 % de la population totale sera diagnostiquée pour la dépression majeure et 4 % à 5 % des canadiens seront touchés par cette maladie sur une période de 12 mois d'après un rapport de Santé Canada (Santé-Canada 2002).

Par ailleurs, on dénote une distinction de sexe puisque la dépression est environ deux fois plus fréquente chez les femmes que les hommes (*OMS*). La prévalence estimée est de 21,3 % chez les femmes, largement supérieure aux 12,7 % enregistrés chez les



hommes (Blazer, Kessler et al. 1994). Il demeure cependant que le taux de réussite du suicide est quatre fois plus élevé chez les hommes.

De plus, la dépression touche une partie de la population de plus en plus large. En effet, cette pathologie ne se limite pas aux adultes et personnes âgées. Une proportion conséquente de patients expérimente ses premiers épisodes dépressifs durant l'enfance et l'adolescence. Dans la plupart des cas, la dépression est une maladie épisodique à long terme avec une récurrence importante (estimée à un épisode par période de 5 ans) ; 20 % à 25 % des patients feront une dépression chronique et soutenue (Mueller and Leon 1996). Cette pathologie affecte des personnes de plus en plus jeunes et son incidence culmine aux âges les plus productifs (Nesse 2000) c'est-à-dire les personnes âgées de 25 à 35 ans, lesquelles sont les plus susceptibles de subir un premier épisode dépressif (Weissman, Bland et al. 1996; Wong and Licinio 2001).

Finalement, la dépression représente non seulement une atteinte personnelle pour l'individu mais de manière indirecte, son impact sur la population active engendre des répercussions financières plus qu'alarmantes. En effet, cette maladie constitue à elle seule un fardeau économique majeur pour la société (Murray and Lopez 1996). Dans un premier temps, la dépression est source de coûts directs comprenant les frais médicaux (ex. : les produits de thérapie pharmaceutique) et les dépenses non médicales liées aux services sociaux et de transport. La dépression est aussi à l'origine de coûts indirects, causés par la perte de productivité due à l'absence au travail et la baisse de productivité engendrée par la morbidité ou la mort prématurée (Luppa, Heinrich et al. 2007). Au Canada, les coûts d'invalidité représentent entre 4 % et 12 % des coûts salariaux et les demandes de règlement liées à la dépression ont maintenant devancé celles liées aux

maladies cardiovasculaires pour devenir la catégorie des coûts d'invalidité qui augmente le plus rapidement dans ce pays (Wilson, Joffe et al. 2000; Gilmour and Patten 2007). Les problèmes de santé mentale dans le milieu du travail coûtent aux entreprises canadiennes près de 14 % de leurs profits annuels nets, soit jusqu'à 16 milliards de dollars annuels. Selon des calculs plus récents tenant compte des coûts indirects, l'économie canadienne perdrait jusqu'à 30 milliards de dollars par année à cause des problèmes de santé mentale (Scientific-Advisory-Committee 2002).

#### **1.1.1.2 Présentation clinique**

La dépression est une des plus anciennes pathologies à avoir été reconnue comme telle puisque des textes médicaux datant de la Grèce antique la relatent et la décrivent. On doit à Hippocrate, 400 ans avant Jésus Christ, la première utilisation du terme « mélancolie » (Akiskal 2000). La dépression se définit cliniquement par une constellation de signes et de symptômes tels que l'humeur dépressive ou irritable et l'anhédonie. Celle-ci est caractérisée par une baisse d'intérêt pour les activités plaisantes et l'incapacité de se procurer du plaisir, qui constituent les deux symptômes cardinaux dont au moins un est nécessaire pour le diagnostic de la maladie. Les autres signes et symptômes qui permettent le diagnostic de la maladie selon le *Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders* (American-Psychiatric-Association) sont la perte ou la prise significative ( $> 5\%$  par mois) de poids, l'insomnie ou l'hypersomnie, l'agitation ou le retard psychomoteur, la fatigue ou la perte d'énergie, les sentiments de culpabilité ou la

faible estime de soi, la baisse de capacité à réfléchir ou se concentrer et les pensées récurrentes de mort ou de suicide (Tableau 1). Le diagnostic de la dépression nécessite au moins cinq de ces symptômes. Chacun d'entre eux doit être évident de façon quotidienne ou pratiquement chaque jour durant au moins deux semaines. Cependant, la forte variabilité de compilation des symptômes utilisés pour définir la dépression et l'instabilité de son évolution et de sa réponse aux différents traitements suggèrent que cette maladie inclut de nombreux états pathologiques d'étiologie distincte.

### **1.1.1.3 Hypothèses pathogéniques**

#### ***1.1.1.3.1 Dysfonction de la neurotransmission monoaminergique***

Depuis le milieu du XX<sup>ème</sup> siècle à nos jours, trois hypothèses pathogéniques ont dominé la recherche sur la dépression. La première, en rapport avec son étiologie, a été proposée par Schildkraut en 1965. Elle suggère que la dépression relève d'une déficience fonctionnelle de la neurotransmission monoaminergique dont la noradrénaline (NA) et la sérotonine (5-hydroxytryptamine ; 5-HT) sont les principaux neurotransmetteurs impliqués (Schildkraut 1965). L'origine de cette hypothèse émane d'une association entre les effets cliniques de différentes drogues qui causent ou soulagent les symptômes de la dépression et les effets neurochimiques connus de ces mêmes drogues sur la neurotransmission monoaminergique dans le cerveau. Ainsi, depuis les années 1960, la constatation que tous les ADs classiques stimulent la neurotransmission noradrénergique, sérotoninergique ou dopaminergique d'une manière ou d'une autre, a conduit à l'idée que

Tableau 1 : Critères pour le diagnostic de la dépression majeure(American-Psychiatric-Association).

---

Humeur dépressive
Anhédonie
Perturbations du sommeil
Changement de poids ou d'appétit
Baisse d'énergie
Augmentation ou diminution des activités locomotrices
Baisse de la concentration
Culpabilité ou faible estime de soi
Pensées suicidaires

---

Le diagnostic de la dépression majeure s'impose lorsqu'un certain nombre des symptômes décrits ci-dessus est rapporté pour une période d'au moins deux semaines
---

---

l'un ou l'autre de ces neurotransmetteurs, pouvait être déficient chez les dépressifs et responsable de la maladie. Par exemple, l'iproniazide, un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO), qui est l'enzyme métabolisant la 5-HT et la NA, a montré une efficacité thérapeutique chez les dépressifs (Zeller, Barsky et al. 1955). De même, l'imipramine, un AD tricyclique (ATC), qui bloque la recapture de 5-HT et NA par inhibition de leur transporteur respectif, a fait l'objet de l'observation initiale d'une efficacité thérapeutique pour le traitement de la dépression (Kuhn 1958). Par ailleurs, la résérpine qui se fixe sur les vésicules de stockage des monoamines et entraîne une déplétion de NA, 5-HT ou encore de dopamine (DA) peut engendrer la dépression.

Ces premières observations, à partir de drogues aux mécanismes d'action en partie connus, ont conduit à l'analyse et à l'observation du rôle et des niveaux de monoamine chez les patients dépressifs. En effet, plusieurs tentatives ont été réalisées dans le but d'obtenir des données probantes, avec notamment l'étude du métabolisme monoaminergique chez les patients dépressifs ou encore la mesure des changements du nombre de récepteurs monoaminergiques dans des tissus cérébraux post-mortem. Les résultats se sont cependant avérés inconsistants et ambigus (Niklasson and Agren 1984; Lambert, Johansson et al. 2000; Rang, Dale et al. 2003). D'autres études ont montré que la concentration du métabolite principal de la 5-HT, l'acide 5-hydroxyindoloacétique (5-HIAA), était diminué dans le liquide céphalorachidien des patients dépressifs, une réduction qui reflèterait celle de l'activité neuronale, c'est-à-dire, la libération neuronale (Owens and Nemeroff 1994). Un examen approfondi montre toutefois que seulement quelques patients dépressifs ont une diminution de 5-HIAA dans le liquide céphalorachidien, et que ceux-ci seraient sujets au comportement impulsif, traduit par des

tentatives de suicide de nature violente (Asberg, Traskman et al. 1976; Roy, De Jong et al. 1989). Il se pourrait donc que la baisse de 5-HIAA dans le liquide céphalorachidien soit plutôt liée à des problèmes de contrôle de l'impulsivité qu'à la dépression. On a aussi constaté chez les patients dépressifs une réduction des concentrations plasmatiques de L-tryptophane, le précurseur de la 5-HT, ainsi que du contenu plasmatique et des plaquettes en 5-HT (Maes and Meltzer 1994). Par contre des mesures des concentrations de 5-HT et de 5-HIAA dans le cerveau de patients dépressifs victimes de suicide ont livré des résultats contradictoires avec d'un côté une diminution ou pas de variations dans les concentrations de 5-HIAA cérébrale, et d'un autre côté une augmentation des teneurs en 5-HIAA dans l'hippocampe et l'amygdale. Il est donc difficile de croire à une baisse de la demi-vie de la 5-HT chez les sujet dépressifs (Maes and Meltzer 1994). Des données ont également suggéré une augmentation des sites de liaison des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> et 5-HT<sub>1A</sub> dans le cortex préfrontal des patients dépressifs (Maes and Meltzer 1994).

Concernant la NA, il a été démontré une diminution des niveaux de son métabolite principal, le 3-méthoxy-4-hydroxyphénylglycol (MHPG), dans l'urine (Schildkraut, Orsulak et al. 1978; Linnoila, Karoum et al. 1982) ainsi que dans le liquide céphalorachidien de patients dépressifs (Lambert, Johansson et al. 2000). D'autres résultats rapportent des concentrations élevées de NA dans le plasma (Roy, Pickar et al. 1985). Enfin, des réponses neuroendocriniennes aux agonistes sérotoninergiques et noradrénergiques sont altérées chez les malades atteints de dépression (Rang, Dale et al. 2003). En résumé, plusieurs données biologiques suggèrent que l'hypothèse monoaminergique proposée par Schildkraut en 1965 soit fondamentalement valable, bien que subsiste de nombreuses interrogations.

#### ***1.1.1.3.2 Dérégulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire***

Une seconde hypothèse pathogénique, qui fait l'objet d'études depuis les années 1950, implique une perturbation de l'axe hypothalamo-hypophysaire (HH), ou axe du stress, chez les patients touchés par la dépression (Board, Persky et al. 1956; Carroll 1976). Le stress chronique et les événements de vie stressants ont été liés à l'apparition de la dépression et à sa sévérité (Hammen, Davila et al. 1992; Post 1992). La réponse neuroendocrinienne face à une menace (ou stressueur) dépend de l'axe HH. La cascade commence dans le système nerveux central, avec une augmentation de la libération de corticolibérine hypothalamique dans le système porte, agissant sur les récepteurs des corticolibérines de l'hypophyse antérieure (Dinan 2001). Cette dernière répond par une stimulation de la corticotropine, qui active en retour la libération de glucocorticoïdes (cortisol) à partir du cortex surrénalien adrénérgique. Chez les patients dépressifs, une augmentation de la concentration de cortisol dans le plasma et l'urine a été observée (Carroll, Curtis et al. 1976; Gold, Goodwin et al. 1988). D'autres études ont révélé une libération exagérée de cortisol en réponse à l'hormone corticotrope (Rubin, Poland et al. 1987), des teneurs élevées en cortisol et corticolibérine du liquide céphalo-rachidien (Nemeroff, Widerlov et al. 1984), ainsi qu'une hypertrophie des glandes pituitaires et surrénaliennes (Rubin, Phillips et al. 1996). Bien que ces mécanismes demeurent controversés, ces altérations de l'axe HH pourraient être secondaires à une hypersécrétion de corticolibérine, dont les effets sur le comportement animal sont similaires à ceux rencontrés chez les patients dépressifs, incluant des troubles de l'activité, de l'appétit et

du sommeil (Owens and Nemeroff 1993). De plus, des échantillons post-mortem en provenance de patients dépressifs ont montré une augmentation de l'ARNm de la corticolibérine et de cette protéine dans le noyau para-ventriculaire de l'hypothalamus (Gold, Goodwin et al. 1988).

Malgré le fait que le mécanisme élevant la corticolibérine extra-hypothalamique reste inconnu, l'augmentation des niveaux de corticolibérine dans l'hypothalamus pourrait être en partie reliée à l'altération de l'inhibition de son rétrocontrôle par les glucocorticoïdes endogènes. En effet, via liaison à leurs récepteurs dans les tissus de l'axe HH, les glucocorticoïdes endogènes serviraient de régulateurs négatifs de l'activité de l'axe HH incluant la synthèse et la libération de corticolibérine dans le noyau para-ventriculaire de l'hypothalamus (Owens and Nemeroff 1993). Les données appuyant la notion que l'inhibition du rétrocontrôle lié aux glucocorticoïdes soit entravée dans la dépression proviennent de plusieurs études démontrant une non-suppression de la sécrétion de cortisol suivant l'administration du glucocorticoïde synthétique dexaméthasone et de recherches plus récentes montrant un manque d'inhibition des réponses de l'hormone corticotrope à la corticolibérine dans ces mêmes conditions (Gold, Goodwin et al. 1988 Relation to the neurobiology of stress ; Owens and Nemeroff 1993; Holsboer and Barden 1996). Le test de dexaméthasone est utilisé pour diagnostiquer et différencier les divers types de syndrome de Cushing (hypercortisolémie) et autres états hyper-cortisolémiques. Le test est réalisé à faible et forte doses de dexaméthasone et les niveaux de cortisol sont mesurés. La non-suppression du cortisol dans le test de dexaméthasone et de corticolibérine-dexaméthasone représente probablement l'affaiblissement de l'inhibition du rétrocontrôle dans la glande pituitaire. Cependant,



l'altération des réponses à l'hydrocortisone relevée chez les patients dépressifs suggère qu'une dégradation des rétrocontrôles se produise également dans le cerveau (Young, Haskett et al. 1991).

En conclusion, deux hypothèses ont été proposées pour mettre en avant le rôle physiopathologique de l'hyperactivité de l'axe HH dans la dépression. Premièrement, les niveaux de corticolibérine circulant dans l'axe HH seraient suractivés (Nemeroff, Widerlov et al. 1984; Arborelius, Owens et al. 1999). Deuxièmement, une dérégulation du rétrocontrôle à la fois des niveaux de récepteurs corticostéroïdes pituitaires et des récepteurs glucocorticoïdes centraux contribuerait à cette hyperactivité (Young, Haskett et al. 1991). Malgré tout, la réalité demeure que seulement 50 % des patients dépressifs exhibent un changement au niveau des hormones du stress et de plus, de nombreuses personnes stressées, ou subissant un stress chronique, ne développent pas de dépression (Rush, Giles et al. 1996; Peeters, Nicolson et al. 2004).

Cependant, le stress pourrait être neurotoxique, même chez les sujets qui ne souffrent pas de troubles mentaux. En effet, l'exposition cumulative à des concentrations élevées de glucocorticoïdes chez des personnes âgées, de 65 à 80 ans, serait associée à des troubles de la mémoire et à une réduction de l'ordre de 14 % du volume de l'hippocampe, ce qui ne serait pas le cas en l'absence d'augmentation significative des taux de glucocorticoïdes (Lupien, de Leon et al. 1998). Or, on retrouve une réduction du volume de l'hippocampe dans la dépression (Sheline, Wang et al. 1996; Bremner, Narayan et al. 2000; Videbech and Ravnkilde 2004). Ceci a été interprété comme une réponse à la neurotoxicité, c'est-à-dire que le stress ou les traumatismes importants au

cours de la vie d'un individu pourraient avoir des effets neurotoxiques sur les cellules de l'hippocampe et conduire à une atrophie de cette structure (Sapolsky, Krey et al. 1986).

#### ***1.1.1.3.3 Facteurs neurotrophiques***

Les effets pathologiques du stress sur l'hippocampe, décrits ci-dessus, ont contribué à l'apparition d'une troisième hypothèse concernant la pathophysiologie de la dépression, laquelle suggère un rôle des facteurs neurotrophiques dans l'étiologie de la maladie et son traitement. En effet, il a été proposé que la vulnérabilité induite par la neurotoxicité liée au stress, ainsi que l'action thérapeutique du traitement antidépresseur, agissent via des mécanismes intracellulaires qui diminuent ou augmentent respectivement les facteurs neurotrophiques nécessaires à la survie et à la fonction de neurones particuliers. Cette hypothèse tente également d'expliquer comment le stress et d'autres types d'insultes neuronales peuvent mener à la dépression chez des individus vulnérables et propose de nouvelles cibles pour le développement d'agents thérapeutiques (Duman, Heninger et al. 1997). Cette théorie cellulaire et moléculaire de la dépression est apparue à la suite de résultats obtenus en post-mortem et d'études d'imagerie cérébrale. Les examens post-mortem du cerveau de patients dépressifs ont montré une réduction de la taille des neurones dans le cortex orbitofrontal, du nombre et de la taille de la glie dans le cortex préfrontal et orbitofrontal, ainsi qu'une diminution de l'épaisseur corticale et du volume des ganglions de la base (Ongur, Drevets et al. 1998; Rajkowska 2000; Rajkowska 2000; Manji, Drevets et al. 2001). Le nombre de cellules peut aussi être

augmenté dans l'hypothalamus, ce qui pourrait correspondre aux symptômes neurovégétatifs proéminent dans la dépression (Rajkowska 2000). Une perte de densité de la glie a été observée, affectant notamment le cortex préfrontal orbital et médian, dans les troubles de l'humeur (Rajkowska 2000). On ne sait pas encore comment la glie et les particularités neuronales rapportées dans les études post-mortem de patients dépressifs sont liées à la pathogénèse de la dépression. Les cellules gliales supportent de nombreuses fonctions et sont des partenaires actifs de la neurotransmission neuronale. La réduction du nombre de ces cellules pourrait rendre compte des résultats d'imagerie cérébrale faisant état d'une réduction du métabolisme du glucose dans le cortex préfrontal des patients dépressifs (Tsacopoulos and Magistretti 1996).

Les données d'imagerie cérébrale fourniraient aussi des indications de différences de connectivité neuronale rencontrées chez les personnes atteintes de dépression. Les techniques d'imagerie ont permis d'obtenir des données structurelles intéressantes sur des aires précises du cerveau. Ces avancées, combinées aux études anatomopathologiques, ont renforcé l'idée que les troubles affectifs ne sont pas seulement des maladies neurochimiques, mais qu'il existe une composante structurelle pouvant par exemple atteindre le circuit limbique et altérer son fonctionnement (Drevets, Videen et al. 1992; Kennedy, Evans et al. 2001). Ces découvertes ont également permis d'apporter des corrélations neuroanatomiques concernant la dépression tel que l'existence d'un changement dans la taille ou la fonction du cortex préfrontal, de l'hippocampe et de l'amygdale (Campbell, Marriott et al. 2004). Plus précisément, ces études ont révélé une réduction du volume de l'hippocampe chez les patients dépressifs, qui a été associée à la durée de la dépression, alors qu'une récupération de cette perte de volume a été reliée à

l'application d'un traitement antidépresseur (Sheline, Wang et al. 1996; Sheline, Gado et al. 2003). L'atrophie de l'hippocampe serait d'ailleurs aggravée par la répétition des épisodes dépressifs. Ceci suggérerait que cette atrophie soit un résultat de la maladie plutôt qu'un facteur étiologique. D'autres études de tomographie (Shima, Shikano et al. 1984; Dolan, Calloway et al. 1985) et d'imagerie par résonance magnétique (Rabins, Pearlson et al. 1991; Pantel, Schroder et al. 1997) ont rapporté des anomalies structurelles dans le cerveau des patients dépressifs, dont notamment une augmentation du volume ventriculaire, ainsi qu'une diminution du volume du cortex préfrontal pouvant atteindre jusqu'à 7 % de son volume total (Krishnan, McDonald et al. 1992; Coffey, Wilkinson et al. 1993). L'imagerie cérébrale a aussi permis de détecter des anomalies de la région des ganglions de la base, avec une réduction du volume de ces structures et notamment du noyau caudé (Krishnan, McDonald et al. 1992) et du putamen (Husain, McDonald et al. 1991). De plus, l'imagerie fonctionnelle a permis de révéler une hypo-frontalité au niveau du cerveau des patients dépressifs lors de différentes études (Mayberg, Lewis et al. 1994; Goodwin 1997).

Actuellement, on sait que la germination, la potentiation à long terme, la réorganisation des cartes corticales, ainsi que l'extension d'aires spécialisées lors de maladies neurologiques ou de l'apprentissage, sont des phénomènes qui traduisent une plasticité cérébrale (Fossati, Radtchenko et al. 2004; Ansorge, Hen et al. 2007). Dans le cerveau adulte, cette plasticité se manifeste à l'échelon neuronal par des modifications de la croissance dendritique, de la pousse axonale, du remodelage synaptique, de la création de nouvelles synapses ou encore de la neurogenèse (Mesulam 1999). Parmi les événements neuroplastiques, le remodelage synaptique et la synaptogénèse sont

largement influencés par les facteurs neurotrophiques, un groupe de protéines incluant le facteur de croissance des nerfs (Nerve Growth Factor ; NGF) et le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (Brain-derived neurotrophic factor ; BDNF) (Patapoutian and Reichardt 2001). A l'origine, les facteurs neurotrophiques ont été caractérisés par leur rôle dans la régulation de la croissance et de la différenciation neuronale durant le développement, mais ils sont aujourd'hui connus pour réguler aussi la plasticité et la survie des neurones ou de la glie chez l'adulte (Thoenen 1995; Schinder and Poo 2000). Une déficience en support neurotrophique contribuerait à la pathologie de l'hippocampe durant le développement de la dépression et le renversement de ce déficit par un traitement antidépresseur permettrait la résolution des symptômes dépressifs (Duman, Malberg et al. 1999; Nestler, Barrot et al. 2002).

La protéine BDNF est un facteur physiologique majeur de la survie qui a été impliqué dans de nombreuses conditions pathologiques incluant les désordres de l'humeur (Angelucci, Brene et al. 2005). Le BDNF exerce son action neurotrophique et neuroprotectrice à travers une cascade composée de récepteurs tyrosine kinase (Trk), la voie de signalisation des protéines kinases activant les mitogènes (MAP) et l'activation de l'expression de bcl-2 (B cell lymphoma gene-2). Ce dernier est une protéine anti-apoptotique régulant le programme de mort cellulaire (apoptose) de façon à contrôler le nombre final de neurones et de cellules gliales dans le système nerveux central et périphérique. L'apoptose joue un rôle important dans la mort cellulaire observée dans les maladies neurodégénératives aiguës et chroniques. Par conséquent, le BDNF pourrait être le support neurotrophique nécessaire pour la survie cellulaire, mais son effet neuroprotecteur peut être principalement expliqué à travers une inhibition des cascades

de mort cellulaire. Ces découvertes ont donc abouti à l'émergence d'une hypothèse physiopathologique de la dépression, qui implique la plasticité des systèmes neuronaux (Hindmarch 2001). Selon cette hypothèse, la dépression serait le résultat d'une incapacité à répondre adéquatement aux stimuli environnementaux, en raison d'une altération de la neuroplasticité caractérisée par l'atrophie et la perte de neurones ainsi que de la glie dans le cerveau, associées à des altérations aussi bien structurelles que neurochimiques. L'hypothèse est construite à partir de résultats issus de l'IRM fonctionnelle et de l'histologie post-mortem et intègre les données antérieures concernant les altérations de neurotransmetteurs et de la neuroplasticité, ainsi que la dysfonction de l'axe HH, comme mécanismes pathologiques de la dépression.

Cette hypothèse peut être renforcée en évaluant l'effet d'une médication antidépressive sur les changements de la plasticité neuronale. Le lien entre les altérations de la neuroplasticité et les symptômes dépressifs reste à établir. Depuis que l'hippocampe est reconnu comme une des structures principales impliquée dans les processus de mémorisation, il est possible que des changements de plasticité dans cette région soient responsables du déficit de mémoire souvent observé dans la dépression. De plus, chez le rat, l'inhibition de la neurogénèse dans l'hippocampe est associée à des problèmes de mémorisation (Madsen, Kristjansen et al. 2003). Les changements structuraux rapportés dans l'amygdale des patients dépressifs (Frodl, Meisenzahl et al. 2003) pourraient expliquer non seulement les symptômes d'anxiété fréquemment associés à l'humeur dépressive, mais également le comportement agressif observé en particulier chez les adolescents dépressifs (Fossati, Radtchenko et al. 2004).

En somme, notre savoir sur la santé et les maladies mentales s'est accru de façon impressionnante depuis le début du XIX<sup>ème</sup> siècle. La compréhension de la pathophysiologie de la dépression et des mécanismes d'action des ADs restent cependant insuffisants comparativement aux avancées de la médecine cardiovasculaire, par exemple. Des trois hypothèses invoquées pour expliquer l'apparition de la dépression, seule celle qui se fonde sur un dérèglement de transmission monoaminergique a influencé le traitement de la maladie en étant à l'origine de la découverte de composés basés sur des mécanismes d'action la concernant. De nouvelles recherches sont nécessaires pour, d'une part, clarifier le rôle des nombreux systèmes impliqués dans la dépression et, d'autre part, proposer des voies alternatives pour l'exploration de sa pathogénèse et son traitement (Hindmarch 2001).

### **1.1.2 TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE DE LA DEPRESSION**

#### **1.1.2.1 Antidépresseurs actuels : cibles moléculaires et mécanismes d'action**

Durant la première moitié du XX<sup>ème</sup> siècle, la thérapie électroconvulsive représentait le traitement de choix pour les patients dépressifs. Par la suite, l'avènement de la pharmacothérapie a entraîné le développement d'un certain nombre d'ADs dont l'interprétation du mode d'action n'est pas unanime.

Tout d'abord, les ADs efficaces cliniquement ont une interaction aiguë identifiable avec les neurones monoaminergiques centraux utilisant comme neurotransmetteur soit la NA, soit la 5-HT. Ces interactions sont à la base des effets

antidépresseurs (Blier, de Montigny et al. 1990). Les corps cellulaires des neurones monoaminergiques sont assemblés en conglomerats localisés dans le tronc cérébral, d'où ils se projettent dans tout le cerveau, incluant les aires limbiques telles que le cortex frontal, l'hippocampe, l'amygdale et le noyau accumbens, structures impliquées dans le contrôle des émotions (Descarries, Audet et al. 1990; Pineyro and Blier 1999). Pour la synthèse de leur neurotransmetteur respectif, les neurones monoaminergiques utilisent comme précurseur un acide aminé aromatique. Il s'agit de la tyrosine dans le cas des neurones noradrénergiques et du tryptophane dans le cas des neurones sérotoninergiques. Une fois synthétisées, la NA et la 5-HT sont accumulées dans des vésicules où elles sont protégées de la dégradation par une enzyme catabolique, la monoamine oxydase (MAO). Lors d'une dépolarisation de la cellule et à la suite de l'entrée de calcium intracellulaire, ces vésicules fusionnent avec la membrane plasmique libérant ainsi leur contenu dans la fente synaptique. La NA et la 5-HT libérées se lient à des récepteurs post-synaptiques spécifiques et modulent l'activité des neurones cibles (Pineyro and Azzi 2006). Dans les aires de projection limbique, on retrouve habituellement les sous-types de récepteurs  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ - et  $\beta_1$ -adrénergiques. Ce sont des récepteurs de type métabotropiques. Le récepteur  $\alpha_1$ -adrénergique contrôle le renouvellement du phosphatidylinositol, tandis que les récepteurs  $\alpha_2$ - et  $\beta_1$ -adrénergiques sont négativement ou positivement couplés à l'adénylate cyclase et à la production d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC). Dans le cas de la 5-HT, il existe plusieurs sous-types de récepteurs différents, parmi lesquels les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> (couplés négativement à la production d'AMPC) et les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> (qui régulent le renouvellement du phosphatidylinositol) sont les plus fréquemment associés à l'action des ADs dans les structures limbiques (Gray and Roth



2001; Celada, Puig et al. 2004). Les effets des monoamines prennent fin lors de la recapture de la NA ou de la 5-HT dans le neurone présynaptique par des transporteurs hautement sélectifs exprimés spécifiquement dans le sous-type neuronal correspondant. Une fois dans le cytoplasme, les monoamines sont rapidement récupérées dans des vésicules synaptiques par l'intermédiaire de transporteurs vésiculaires et stockées jusqu'au cycle suivant de dépolarisation et de libération. Outre les enzymes et les pompes de recapture, la neurotransmission monoaminergique est également régulée par des autorécepteurs. Les autorécepteurs sont définis comme des récepteurs qui reconnaissent le neurotransmetteur synthétisé et relâché par le neurone sur lequel ils sont localisés. Selon leur localisation, sur les corps cellulaires ou les terminaisons synaptiques, les autorécepteurs sont classés comme somatodendritiques ou terminaux et ils régulent respectivement l'activité électrique neuronale ou la quantité totale de neurotransmetteur synthétisée et libérée par les terminaisons axonales. La plupart d'entre eux sont des cibles immédiates des ADs et c'est en fonction de ces interactions aiguës qu'on classe les ADs en différentes familles (ATC, IMAO, inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine (ISRS) et inhibiteur sélectif de la recapture de noradrénaline (ISRN) par exemple) (Pineyro and Azzi 2006).

Cependant, le mécanisme impliqué dans l'action thérapeutique des ADs est bien plus complexe que ce que les effets aigus pourraient suggérer. Il est admis que les effets bénéfiques des ADs sur l'humeur ne sont pas apparents immédiatement, mais plutôt de deux à huit semaines après le début du traitement, suggérant que le développement des actions thérapeutiques implique des adaptations progressives. Deux hypothèses principales expliqueraient actuellement le délai de réponse thérapeutique : a) les

adaptations des récepteurs aux monoamines et b) la modulation de l'expression de gènes de signalisation intracellulaire (Blier and de Montigny 1994; Kornhuber, Retz et al. 1995; Pineyro and Azzi 2006).

La première hypothèse se fonde sur des données précliniques, électrophysiologiques et neurochimiques, pour proposer que les changements de sensibilité des récepteurs monoaminergiques sont responsables de la latence d'action des ADs. Le Tableau 2 représente l'effet des différentes familles d'ADs soit sur les autorécepteurs 5-HT<sub>1A</sub> pré-synaptiques soit sur la neurotransmission sérotoninergique. On peut remarquer une tendance à diminuer la sensibilité des autorécepteurs 5-HT<sub>1A</sub> pré-synaptiques avec les ISRSs, les IMAOs et les agonistes 5-HT<sub>1A</sub>, mais pas avec les ATCs qui, eux, ont plutôt un effet activateur sur les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> post-synaptiques. Les IMAOs, ISRSs ou encore les agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> ont très peu d'influence sur la sensibilité des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> post-synaptiques. Dans l'ensemble, qu'ils modulent les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> pré- ou post-synaptiques, les ADs augmentent la neurotransmission sérotoninergique. Ainsi, à la différence de leurs effets aigus, les ADs administrés chroniquement augmentent l'efficacité de la transmission de 5-HT et de NA en modifiant l'efficacité avec laquelle ces monoamines endogènes stimulent leurs récepteurs cibles. Par exemple, lors de l'administration d'un ISRS, les transporteurs de la sérotonine situés sur le corps cellulaire et les terminaisons des neurones sérotoninergiques sont bloqués, avec une augmentation conséquente de sérotonine extracellulaire au niveau somatodendritique et dans les aires de projection axonales (Bel and Artigas 1993). Cependant, cette augmentation n'est que transitoire puisqu'une élévation des concentrations extracellulaires de 5-HT activera directement les autorécepteurs de type 5-

Tableau 2 : Les antidépresseurs augmentent la neurotransmission sérotoninergique.

Adapté de (Blier and de Montigny 1994)

	Pré	Post	Tonus 5-HT
	Sensibilité des autorécepteurs 5-HT <sub>1A</sub>	Sensibilité des récepteurs 5-HT <sub>1A</sub>	Effet sur la neurotransmission 5-HT
ATCs	↔	↑	↑
ISRSs	↓	↔	↑
IMAOs	↓	↔ ou ↓	↑
Agonistes 5-HT <sub>1A</sub>	↓	↔	↑

HT<sub>1A</sub> et 5-HT<sub>1B/D</sub>, conduisant à une diminution de l'activité du neurone sérotoninergique et une réduction de la libération du neurotransmetteur à partir des terminaisons. Puis, au cours du temps, des adaptations se mettent en place pour aboutir à une hausse de la neurotransmission sérotoninergique (Blier and de Montigny 1994). En effet, les autorécepteurs 5-HT<sub>1A</sub> somatodendritiques seront progressivement désensibilisés, conduisant au rétablissement de l'activité électrique des neurones sérotoninergiques. De même, des autorécepteurs inhibiteurs 5-HT<sub>1B/D</sub> localisés sur les terminaisons subiront une désensibilisation entraînant une augmentation de la libération axonale de la 5-HT (Figure 1).

Une hypothèse alternative suggère que le temps de latence est dû à une modification de l'état fonctionnel des neurones post-synaptiques et non pas uniquement aux adaptations des autorécepteurs conduisant à une augmentation de la disponibilité des monoamines dans l'espace synaptique. Le délai thérapeutique est alors expliqué par des adaptations progressives des voies de signalisation intracellulaire ainsi que la régulation de l'expression de gènes cibles spécifiques (Sulser 1989; Duman, Heninger et al. 1994). Par exemple, l'administration chronique d'un ISRS, d'un ISRN ou encore d'un IMAO, augmenterait l'expression du BDNF et de son récepteur tyrosine kinase B (TrkB) dans l'hippocampe (Nibuya, Morinobu et al. 1995). De plus, l'injection du BDNF dans l'hippocampe induit des effets similaires à ceux produits par les ADs dans les modèles animaux de dépression, alors que l'inactivation du récepteur TrkB contrecarre l'action des ADs dans les mêmes modèles (Siuciak, Lewis et al. 1997; Shirayama, Chen et al. 2002; Saarelainen, Hendolin et al. 2003). Comme les facteurs neurotrophiques sont des régulateurs efficaces de la plasticité et de la survie des neurones matures et de la glie, il a

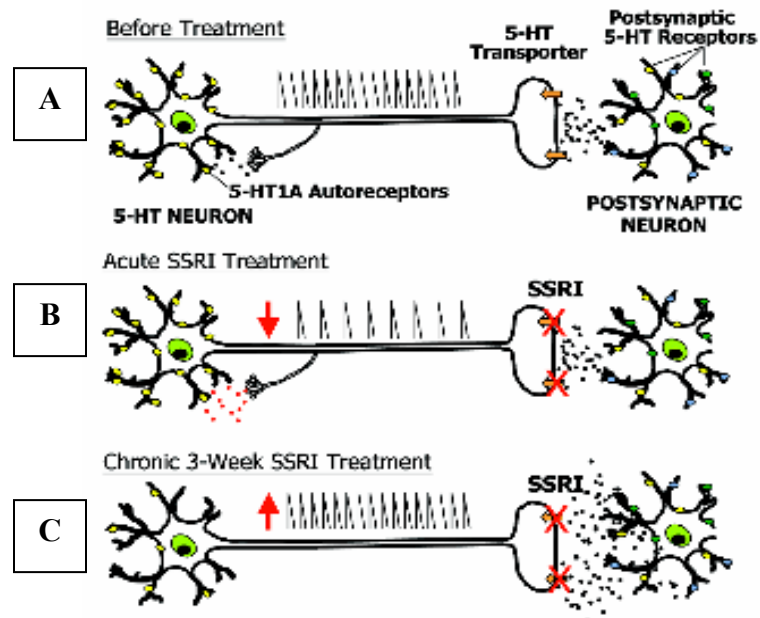


Figure 1 : Représentation schématique du neurone sérotoninergique, (A) avant traitement, (B) sous traitement aigu avec un ISRS (inhibition de la décharge neuronale due à l'activation des autorécepteurs 5-HT<sub>1A</sub>) et (C) en traitement chronique (désensibilisation des autorécepteurs 5-HT<sub>1A/1B/1D</sub>). Adapté de (Pineyro and Azzì 2006)

été suggéré que les actions antidépressives du BDNF pourraient être liées à sa capacité de soutenir, protéger et réparer les neurones post-synaptiques dans les aires limbiques corticales (Thoenen 1995; Schinder and Poo 2000; Eisch, Bolanos et al. 2003). Les études cliniques d'imagerie cérébrale ont montré que le volume du cortex préfrontal et de l'hippocampe était réduit chez les patients atteints de dépression. Cette observation conforte l'hypothèse voulant que les ADs produisent leurs effets bénéfiques en normalisant l'apport neurotrophique, lequel serait réduit chez les patients dépressifs et en permettant une récupération du volume (Nibuya, Morinobu et al. 1995; Nibuya, Nestler et al. 1996; Sheline, Wang et al. 1996; Sheline, Gado et al. 2003; Campbell, Marriott et al. 2004).

Même si le mécanisme par lequel l'activation des récepteurs BDNF conduirait aux effets thérapeutiques des ADs reste à élucider, diverses données suggèrent que le facteur de transcription CREB (élément de réponse liant l'AMPC ; cAMP Response Element Binding) puisse jouer un rôle crucial (Nibuya, Nestler et al. 1996; Barrot, Olivier et al. 2002; Blendy 2006). En plus de contrôler la synthèse du BDNF, le facteur CREB est impliqué dans la régulation de la neurogenèse (Carlezon, Duman et al. 2005). Il est stimulé dans le noyau accumbens lors de l'exposition à différents types de drogues d'abus ou face au stress et l'activité de CREB dans cette région a un effet profond sur la réponse face aux stimuli émotionnels d'après des études chez l'animal (Pliakas, Carlson et al. 2001; Barrot, Olivier et al. 2002; Shaw-Lutchman, Barrot et al. 2002). D'autres évidences tendent à montrer que la fonction de CREB au sein du noyau accumbens des rongeurs régule également les états consistant à l'anxiété (Barrot, Olivier et al. 2002). Les ADs faisant partie des facteurs externes qui peuvent modifier la neurogenèse, il reste à

démontrer s'ils augmentent ce processus chez l'humain, et si leur effet est impliqué dans les réponses thérapeutiques aux ADs.

#### **1.1.2.2 Traitements pharmacologiques actuels**

Le hasard a joué un large rôle dans la découverte des premiers agents antidépresseurs modernes puisqu'en 1952, tandis qu'il était à l'étude pour son rôle potentiel dans le traitement de la tuberculose, les propriétés psychoactives de l'agent antimycobactérien iproniazide ont été découvertes. De nombreuses observations indiquaient que des patients en phase terminale recevant un tel traitement pouvait se réjouir, conserver un certain optimisme et se montrer physiquement plus actifs (Crane 1956; Kline 1958). Malgré la connaissance de ces effets, les IMAOs n'ont commencé à être utilisées cliniquement pour le traitement de la dépression qu'une dizaine d'année plus tard. Peu après le développement de l'iproniazide, Zeller avait montré que ses cousins structuraux ralentissaient l'effondrement enzymatique de différentes monoamines comme la NA, la 5-HT et la DA, via l'inhibition irréversible de l'enzyme mitochondriale MAO (Zeller, Barsky et al. 1955). Ce mécanisme était également responsable de l'un des effets secondaires les plus contraignants de la thérapie aux IMAOs, puisqu'il entraînait l'apparition d'une hypertension artérielle dangereuse par suite de l'ingestion d'amines dans l'alimentation. Cet effet, également nommé « cheese effect », était observé suite à l'ingestion de noix, de fromages trop mûrs ou de certains types de vin rouge riches en tyramine. Normalement, les monoamines sont métabolisées sans risque par la monoamine

oxydase. Toutefois, si l'enzyme est bloquée de manière irréversible, les amines sympathomimétiques ne peuvent pas être métabolisées et leurs niveaux augmentent dans l'organisme jusqu'à causer de dangereux pics hypertensifs, pouvant mener à des accidents vasculaires cérébraux. Bien qu'un régime supprimant les nourritures en cause permette d'éviter de telles complications, l'astreinte d'un contrôle diététique et le risque d'hypertension ont confiné les IMAOs à une médication de deuxième choix pour la plupart des types de dépression clinique et leur remplacement par les ISRSs. Entretemps, l'introduction de nouveaux inhibiteurs réversibles, qui peuvent être facilement déplacés par les amines venues de l'alimentation (telle que la moclobémide), a rendu l'utilisation des IMAOs beaucoup plus sûre. De plus, la moclobémide se lie sélectivement à l'isoforme de la monoamine oxydase qui métabolise la NA et la 5-HT (MAO-A), laissant l'isoforme MAO-B responsable de la dégradation de la DA, inchangée (Pineyro and Azzi 2006).

Les années 1950 ont également permis d'observer une avancée majeure, avec la synthèse des phénothiazines par Charpentier et Rhône-Poulenc et le développement de la chlorpromazine comme agent antipsychotique. La chlorpromazine exerçait d'importants effets tranquilisants et palliait aux symptômes tels que l'agression et les hallucinations. Les recherches en chimie moléculaire se sont donc orientées vers l'altération systématique de la structure des antihistaminiques et d'autres agents psychoactifs, en vue de la production de nouveaux agents thérapeutiques (Delay, Deniker et al. 1952; Lieberman 2003).

Le développement d'agents ADs distincts, différents de la classe des IMAOs, est aussi survenu durant cette période. Les modifications moléculaires des phénothiazines



ont conduit à la synthèse de l'imipramine, le premier ATC utilisé en clinique grâce notamment au psychiatre suisse Roland Kuhn (Kuhn 1958). Le Dr. Kuhn était un observateur attentif de l'effet des médicaments et n'a pas manqué de relever le fait que les symptômes psychotiques ne s'amélioraient pas lors de la prise d'imipramine chez la plupart des schizophrènes, voire même s'empiraient chez certains. Or, chez ses patients schizophrènes touchés par la dépression, les symptômes dépressifs s'amélioraient et parfois disparaissaient complètement lors de ce même traitement. Kuhn a donc opté pour la prescription d'imipramine aux patients dépressifs, plutôt que schizophrènes. Dans une période de trois semaines, il a noté la disparition des symptômes dépressifs chez la plupart de ses patients, notamment chez ceux présentant une dépression endogène ou majeure. En 1957, Kuhn a publié les résultats de ses observations dans le *Swiss Weekly Medical Journal*. Heinz Lehmann, directeur clinique de l'hôpital Douglas de Montréal, au Canada, a lu l'article et s'y est intéressé. Il a commandé des échantillons d'imipramine pour traiter ses patients et obtenu des résultats similaires. L'imipramine venait de traverser l'Atlantique pour s'étendre au monde entier (Cahn 2006). Les ATCs (imipramine, désipramine, chlomidamine, amitriptyline, nortriptyline, dotiépine) bloquent, dans un premier temps, la recapture de NA et de 5-HT par les terminaisons de cette nature et donc augmentent les niveaux de ces transmetteurs capables de se fixer à leurs récepteurs. Mais les ATCs bloquent également les récepteurs muscariniques, histaminiques de type H<sub>1</sub> et  $\alpha_1$ -adrénergiques. C'est ainsi que leur utilité a été entravée par des problèmes de sécurité et de toxicité, des effets secondaires indésirables comme la sédation, ainsi que le danger potentiel d'interactions entre ces drogues et d'autres substances (Lieberman 2003). En effet, les propriétés anti-muscariniques étaient

responsables de sécheresse buccale, de vision floue, de rétention urinaire et de constipation. L'inhibition des récepteurs  $H_1$  provoquait de la sédation et un gain de poids, tandis que l'inhibition des récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques était responsable d'hypotension orthostatique et de vertiges. De plus, les ATCs bloquent les canaux sodiques, et même si cet effet sous-tend leurs actions anti-nociceptives, il est également responsable de propriétés arythmogéniques, qui peuvent causer la mort en cas de surdosage (Pineyro and Azzi 2006). Par la suite, de nouvelles modifications de la molécule de phénothiazine ont donc donné naissance à des ATCs plus sécuritaires et mieux tolérés, incluant la désipramine et l'amitriptyline (Lieberman 2003).

À partir des années 1960, de grandes avancées ont été réalisées dans la compréhension des éléments fonctionnels de base du système nerveux. Avec des techniques plus modernes, les chercheurs fondamentaux et cliniciens ont été mieux équipés pour formuler des hypothèses à propos des causes des maladies mentales et des mécanismes par lesquels les médicaments exerçaient leurs effets comportementaux. Nourrie par l'hypothèse sérotoninergique de la dépression, la recherche d'analogues structuraux de la diphenhydramine avec des propriétés antidépressives amena au développement de la fluoxétine dans les années 1980, le premier ISRS, mieux connu sous le nom de Prozac<sup>®</sup> (Fuller, Perry et al. 1974). Les ISRSs (citalopram, fluoxétine, paroxétine, fluvoxamine et sertraline) sont des ADs qui agissent en augmentant la concentration de 5-HT cérébrale extracellulaire par inhibition sélective de sa recapture (pas d'effet sur la recapture de la NA ou de la DA). Ils n'ont pas d'affinité pour les récepteurs  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  et  $\beta$ -adrénergiques, dopaminergiques  $D_1$  et  $D_2$ , histaminergiques  $H_1$ , muscariniques, benzodiazépiniques, ni pour les récepteurs opioïdes. Compte tenu de leurs

effets secondaires réduits, y compris cardiovasculaires, et de leur meilleure tolérance, ils occupent désormais le premier rang des prescriptions d'ADs, en dépassant les ATCs (Carlsten, Waern et al. 1999; Shah, Uren et al. 2001). Toutefois, cette classe d'ADs a récemment été le centre de polémiques. Certains observateurs estiment qu'ils sont trop facilement prescrits par les médecins, dans de nombreux cas où des changements de l'hygiène de vie pourraient avoir le même effet. Une fois compris le mécanisme d'action de cette classe d'ADs, certaines compagnies pharmaceutiques ont développé des ISRSs dotés d'une capacité accrue d'inhibition de la recapture de la 5-HT comme l'escitalopram (Sanchez 2006).

D'un autre côté, les données issues de l'hypothèse de Schildkraut ont conduit au développement des ISRNs (maprotiline, reboxétine, viloxazine), qui augmentent la concentration de la NA extracellulaire. Les ISRNs présentent l'avantage de ne pas bloquer les récepteurs muscariniques, histaminiques ou  $\alpha_1$ -adrénergiques, d'où l'absence d'effets indésirables contrairement aux ATCs. De même, ils ne produisent pas les troubles sexuels rencontrés dans le cas du traitement avec les ISRSs. Ils induisent cependant d'autres effets secondaires (constipation, sédation), qui disparaissent le plus souvent au bout d'une semaine d'utilisation (Kent 2000).

Sur la même lancée, les inhibiteurs de la recapture et de sérotonine et de noradrénaline (IRSNAs) (venlafaxine, duloxétine, milnacipran) ont été mis sur le marché, qui exercent leur action sur un seul de ces neurotransmetteurs à faible dose (5-HT) et sur les deux à forte dose (Pineyro and Azzi 2006; Debonnel, Saint-Andre et al. 2007). Comme les ISRSs, les IRSNAs présentent peu d'affinité pour les récepteurs muscariniques, histaminiques et adrénergiques, d'autres rapports suggèrent que, chez

certains patients dépressifs, les IRSNAs seraient bénéfiques dans le traitement d'un large spectre de symptômes comparativement aux ADs agissant sur un seul transporteur (Zajacka and Albano 2004).

Parallèlement, des ADs à mécanismes d'actions atypiques ont fait leur apparition. Nous citerons quelques exemples. Tout d'abord, la miansérine, qui est un anxiolytique antagoniste des récepteurs  $\alpha_2$ -présynaptiques adrénergiques, sans effet inhibiteur sur la recapture de la NA (Cohen, Campbell et al. 1980; Rose, McCulloch et al. 1984). La miansérine possède une activité anti-sérotoninergique liée au blocage des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> et s'avère également anti-histaminique H<sub>1</sub>. Le blocage des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> présente l'avantage d'éviter certains effets secondaires tels que l'agitation, l'insomnie ainsi que la baisse de libido. Cette drogue n'induit pas les effets secondaires cardiovasculaires associés à la première génération d'ADs, mais entraîne un effet soporifique dû à sa haute affinité pour les récepteurs histaminiques (De Ridder 1982). Un autre AD atypique est la mirtazapine, un antagoniste des récepteurs  $\alpha_2$ -adrénergiques mais présente également une activité antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>2A/2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub> et H<sub>1</sub> post-synaptiques (Ranjan, Chandra et al. 2006). La tianéptine est un AD qui augmente la recapture de la 5-HT. Elle réduirait l'atrophie dendritique induite par le stress. L'avantage que présente l'utilisation de la tianéptine est le fait que le site primaire de son métabolisme n'est pas hépatique, d'où le faible risque d'interactions médicamenteuses, particulièrement chez les patients âgés ou ceux qui présentent un alcoolisme chronique (Wagstaff, Ormrod et al. 2001; McEwen and Chattarji 2004). Enfin, le néfazodone et le trazodone sont des phényl-pipérazines. Ces composés sont des inhibiteurs puissants des récepteurs 5-HT<sub>2c</sub>, mais n'inhibent que faiblement la recapture de la 5-HT. Le néfazodone agit sur la recapture de

la 5-HT et celle de la NA. Le trazodone a un effet antagoniste sur les récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques et histaminiques, mais n'inhibe pas la recapture de la NA (Rotzinger, Bourin et al. 1999). En règle générale, les ADs atypiques sont prescrits en complément d'un traitement antidépresseur classique (IMAO, ATC, ISRS, ISRN ou IRSNA) pour améliorer le rendement de celui-ci.

### **1.1.2.3 Limites des traitements pharmacologiques actuels**

Ce bilan laisse entrevoir qu'un demi siècle de recherche a été nécessaire pour donner naissance à des composés dotés d'une latence thérapeutique de l'ordre de deux semaines minimales pour observer des effets chez l'homme, ainsi que d'une efficacité partielle comme antidépresseur, puisqu'un tiers des patients ne répond aucunement et un autre tiers que partiellement au traitement (Stahl 1998; Slattery, Hudson et al. 2004). La pharmacothérapie actuellement disponible pour le traitement des désordres de l'humeur est presque entièrement basée sur des observations fortuites issues des années 1950 et 1960. Les agents qui en découlent augmentent la neurotransmission monoaminergique (Owens 2004). Le pouvoir d'action limité des drogues actuelles est une cause majeure du lourd fardeau personnel, social et financier qu'impose la dépression.

#### 1.1.2.4 Traitements pharmacologiques en développement

De nouvelles voies et avenues de recherche sont d'ores et déjà mises à l'épreuve pour tenter d'aboutir à la résolution des problèmes rencontrés avec les ADs actuels. Tout d'abord, les recherches ont permis de mettre en évidence le rôle du système neurokinine. La substance P, un membre de la famille neuropeptidique des tachykinines, est l'agoniste endogène spécifique des récepteurs de neurokinine 1 (NK<sub>1</sub>). Tandis que les stimuli aversifs entraînent la libération de la substance P, le traitement antidépresseur semble réduire ses niveaux dans le cerveau (Shirayama, Mitsushio et al. 1996). De plus, le blocage des récepteurs NK<sub>1</sub> accroît la neurogenèse dans l'hippocampe et aurait des effets bénéfiques à long terme sur la signalisation protéique cérébrale et notamment l'activation du BDNF (Morcuende, Gadd et al. 2003). Enfin, les résultats d'une étude soulèvent la possibilité que les antagonistes des récepteurs NK<sub>1</sub> puissent être utilisés comme adjuvants en combinaison avec les traitements antidépresseurs traditionnels (Ryckmans, Balancon et al. 2002). Il a donc été proposé que les antagonistes de la substance P (du récepteur NK<sub>1</sub>) représentent une nouvelle classe d'ADs agissant par blocage des actions d'un neuropeptide plutôt que par interaction directe avec le système monoaminergique (Kramer, Cutler et al. 1998). L'originalité du mécanisme présenté par les antagonistes de la substance P s'est cependant atténué au profit d'une action médiée via la 5-HT et la NA. Des études ont en effet montré une importante colocalisation de la substance P avec la 5-HT et la NA dans le cerveau humain (Rupniak, Carlson et al. 2001; Ebner, Rupniak et al. 2004). Il a aussi été constaté que les antagonistes des récepteurs NK<sub>1</sub> avaient un délai

d'action similaire à celui des ADs basés sur les changements monoaminergiques et que leur administration chronique causait une augmentation de décharge des neurones 5-HT (Kramer, Cutler et al. 1998; Blier, Gobbi et al. 2004). Enfin, des études récentes continuent d'impliquer les systèmes noradrénergiques et sérotoninergique dans le mécanisme d'action des antagonistes NK<sub>1</sub> en montrant que les antagonistes NK<sub>1</sub> interagissent avec le système 5-HT via les neurones noradrénergiques (Haddjeri and Blier 2008).

Par ailleurs, de nombreuses hypothèses envisagent un rôle potentiel des facteurs neurotrophiques et plus particulièrement du BDNF dans la dépression. Au cours des dernières années, de nombreux travaux se sont axés sur la théorie voulant que l'activation de la signalisation du BDNF dans l'hippocampe puisse exercer une action antidépressive (Shirayama, Chen et al. 2002; Monteggia, Barrot et al. 2004; Duman and Monteggia 2006). L'effet du BDNF pourrait cependant s'avérer différent ou totalement opposé au sein d'autres circuits neuronaux. Ainsi, dans l'aire tegmentale ventrale et le noyau accumbens, le stress chronique augmente l'expression du BDNF et, l'infusion locale de BDNF a des effets pro-dépressifs sur le test de nage forcée chez l'animal. Enfin, le blocage de la fonction du BDNF dans ces régions anatomiques s'accompagne d'effets antidépresseurs sur le comportement (Eisch, Bolanos et al. 2003; Berton, McClung et al. 2006).

D'autres facteurs neurotrophiques semblent aussi montrer un potentiel en vue du développement de molécules plus efficaces et plus rapides pour traiter la dépression. Ainsi, des gènes de la famille du facteur de croissance fibroblastique et certains de ses récepteurs apparaissent sous-régulés dans l'hippocampe des patients atteints de

dépression (Turner, Akil et al. 2006). Différents facteurs neurotrophiques sont aujourd'hui connus pour être régulés dans l'hippocampe par le stress ou les traitements antidépresseurs et sont couramment évalués dans les modèles de dépression (Simen, Duman et al. 2006). De même, le facteur de croissance nerveuse inductible découlant de la cascade du BDNF semble exercer des effets similaires à un agent antidépresseur en augmentant la neurogénèse dans l'hippocampe (Thakker-Varia, Krol et al. 2007). L'étude des mécanismes neurotrophiques dans la dépression et l'action antidépressive laisse présager un bel avenir même si de nombreuses difficultés demeurent. La complexité des facteurs neurotrophiques et de leurs récepteurs ainsi que ces cascades de signalisation post-récepteurs sont une première étape à franchir. Mais il serait également judicieux de découvrir l'effet des facteurs neurotrophiques sur différentes structures cérébrales, étant donné que la plupart des travaux ont porté jusqu'à présent sur l'hippocampe.

Une autre voie d'avenir est celle de la neurotransmission glutamatergique. Depuis les années 1950, il est démontré que les agents anti-infectieux possédant une activité antagoniste des récepteurs glutamatergiques N-méthyl-D-aspartate (NMDA) améliorent l'humeur, de telle sorte qu'un lien a été établi entre la neurotransmission glutamatergique et la pathophysiologie de la dépression (Crane 1959; Vale, Espejel et al. 1971). Selon plusieurs études précliniques, le traitement chronique avec des antagonistes des récepteurs NMDA entraîne des effets analogues à ceux des ADs dans plusieurs modèles animaux tels que le stress chronique modéré (Papp and Moryl 1994), la déficience échappatoire (Meloni, Gambarana et al. 1993) ou encore le modèle de BO (Kelly, Wrynn et al. 1997). La diminution de la fonction NMDA préviendrait aussi les altérations induites par le stress sur la morphologie de l'hippocampe. De plus, le traitement



chronique avec les ADs est connu pour réduire la fonction des récepteurs NMDA ou la libération de glutamate via des mécanismes présynaptiques (Paul and Skolnick 2003). En clinique, l'effet antidépresseur rapide d'une injection iv (intraveineuse) de kétamine (antagoniste du récepteur NMDA) a été démontré à répétition. Malheureusement, l'utilisation de la kétamine ou de ses dérivés en tant qu'ADs est largement limitée par leur sévère action psychomimétique. Des essais cliniques ont également été réalisés pour tenter d'évaluer le potentiel antidépresseur de l'antagoniste du récepteur NMDA, mémantine, et de l'inhibiteur de la libération de glutamate, riluzole, qui sont des composés développés respectivement pour leur propriété d'augmentation de la cognition et de la neuro-protection. Dans le cas de la mémantine, ce composé n'a pas montré d'effets dans le traitement de la dépression majeure (Zarate, Singh et al. 2006). Quant à l'agent riluzole, sous intense investigation pour son efficacité antidépressive, il a montré son efficacité en monothérapie mais également comme agent amplificateur dans le traitement réfractaire des sujets dépressifs et dans la dépression bipolaire (Sanacora, Kendell et al. 2004; Zarate, Payne et al. 2004; Zarate, Quiroz et al. 2005). Dû au fait que son mécanisme d'action diffère de celui des ADs typiques, le riluzole pourrait s'avérer effectif pour les patients résistants aux ADs traditionnels tels que les ISRSs, bien que des études supplémentaires confirmant son efficacité soient nécessaires (Kugaya and Sanacora 2005). D'un autre côté, il a été démontré que l'activation des récepteurs  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthylisoazol-4-propionate (AMPA) augmente l'expression du BDNF et stimule rapidement la neurogenèse dans l'hippocampe (Lauterborn, Lynch et al. 2000). En admettant le rôle dominant des récepteurs ionotropiques glutamatergiques dans l'activation synaptique et la plasticité dans le cerveau, incluant les circuits cognitifs,

émotionnels et de récompense, il ne serait pas surprenant que les agents qui affectent ces récepteurs puissent exercer une activité antidépressive (Berton and Nestler 2006).

La mélatonine, qui joue un rôle central de contrôle des rythmes chronobiologiques et des sécrétions hormonales fait aussi l'objet d'intenses recherches. En effet cette neuro-hormone est synthétisée à partir de la sérotonine mais surtout, ses récepteurs pourraient être impliqués dans la pathophysiologie de la dépression. Aussi, l'agomélatine, qui possède des propriétés d'agoniste à l'égard des récepteurs mélatoninergiques MT<sub>1</sub>/MT<sub>2</sub> et d'antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> (Barden, Shink et al. 2005; Olie and Kasper 2007) a été proposé comme AD. L'agomélatine semble agir avec une efficacité et une latence thérapeutique comparables à celles d'autres ADs, mais avec moins d'effets secondaires (Loo, Hale et al. 2002; Zupancic and Guilleminault 2006). Une amélioration de la qualité et de la stabilité du sommeil chez les patients dépressifs traités avec l'agomélatine a été fréquemment rapportée (Quera Salva, Vanier et al. 2007).

D'autres recherches sont réalisées à partir de multiples hypothèses avec les produits de gènes circadiens (McClung, Sidiropoulou et al. 2005; Bunney and Potkin 2008), les inhibiteurs de la phosphodiesterase (O'Donnell and Zhang 2004; Halene and Siegel 2007; NIMH 2008), les antagonistes des récepteurs  $\kappa$ -opioïdes et agonistes des récepteurs  $\delta$ -opioïdes (Mague, Pliakas et al. 2003; Jutkiewicz, Rice et al. 2005), les agonistes ou antagonistes du récepteur cannabinoïde CB<sub>1</sub> (Griebel, Stemmelin et al. 2005; Bambico, Katz et al. 2007), les cytokines (Castanon, Medina et al. 2004; Dunn, Swiergiel et al. 2005), le neuropeptide Y (Luo, An et al. 2008) ou encore les agonistes ou antagonistes des différentes sous-familles du récepteur 5-HT (Lucas, Rymar et al. 2007; Mnie-Filali, Lambas-Senas et al. 2007; Ward, Eddershaw et al. 2008). Toutes ces études

tendent de remédier au problème du manque d'efficacité des traitements actuels de la dépression et visent à découvrir une ou des molécules plus efficaces et plus rapides en terme d'action. Afin d'accroître notre compréhension de la pathogénèse des symptômes dépressifs et d'améliorer le dépistage de nouveaux composés potentiellement antidépresseurs, il est essentiel de développer un outil d'étude fiable et adéquat. À cette fin, nous souhaitons examiner un modèle comportemental préclinique non biaisé, qui pourrait permettre de : a) mimer, autant que possible, la dépression et b) découvrir des drogues aux mécanismes d'action plus efficace et de latence thérapeutique plus courte comparativement aux antidépresseurs conventionnels (Dekeyne 2005).

## **1.2 MODÈLES ANIMAUX DE DÉPRESSION**

En règle générale, les modèles animaux de pathologies humaines ont prouvé leur valeur pour élucider les mécanismes pathophysiologiques de base et pour développer de nouveaux traitements. Cependant, la modélisation de désordres mentaux humains tels que la dépression chez des animaux expérimentaux est difficile. Le manque de connaissances sur l'étiologie et la pathophysiologie de la maladie n'a pas favorisé la découverte d'un modèle animal adéquat. Le manque de connaissance des mécanismes sous-jacents est tel que les modèles animaux sont majoritairement inspirés de phénomènes physiologiques et neurobiologiques n'affectant qu'une sous population de patients dépressifs. La plupart sont fondés sur l'influence du stress comme cause principale de la maladie. De plus, ces modèles ont tenté jusqu'à maintenant de reproduire la maladie dans son ensemble, même

s'il est impossible, par définition, de produire un animal « dépressif », sachant que les symptômes tels que l'humeur dépressive, la faible estime de soi et les pensées suicidaires sont propres à l'espèce humaine. D'un autre côté, les carences étiologiques mais également les retombées financières ont entraîné l'apparition et l'expansion des modèles de criblage de drogues déjà existantes. Ces derniers sont capables de détecter de façon remarquable les drogues dont les mécanismes d'action sont maintenant connus, mais font paradoxalement preuve d'une inefficacité surprenante pour la découverte de composés agissant par un mécanisme d'action différent des monoamines. L'approche scientifique de ces modèles est mise en cause puisque la déduction de la pathophysiologie à partir des réponses apparentes au traitement surestime l'efficacité des traitements existants et de plus, annulant pour ainsi dire les chances de découvrir des antidépresseurs de nouveau genre.

Les grandes lignes de ces modèles traditionnels seront d'abord évoquées. Ensuite, nous présenterons une approche particulière, basée sur une lésion, qui permet la reproduction et l'étude d'un symptôme cardinal de la dépression chez l'animal. Cette nouvelle étude du modèle de BO, vise à mesurer l'état anhédonique du rat bulbectomisé de façon fiable et reproductible, de telle sorte que l'évaluation de traitements pharmacologiques capables de renverser cette anomalie soit possible.

### **1.2.1 MODELES ANIMAUX TRADITIONNELS**

Les modèles animaux sont utilisés pour étudier les bases neurobiologiques et pathophysiologiques d'une maladie. Le modèle animal idéal implique que les facteurs causaux, les symptômes et les modalités de traitement soient les mêmes que chez l'homme (McKinney and Bunney 1969), mais cette définition irréaliste a rapidement été abandonnée. Geyer et Markou ont énoncé que la fiabilité (consistance et stabilité avec laquelle les variables d'intérêt sont observées) et la validité prédictive (capacité d'un test à prédire un critère qui relève de l'intérêt de l'investigateur) étaient des critères suffisants pour évaluer un modèle préclinique (Geyer and Markou 2002). Parmi les outils les plus utilisés en recherche, on retrouve les tests de criblage, les modèles ciblant la maladie au sein desquels la dépression est induite par le stress, mais également les modèles où la pathologie est induite pharmacologiquement, génétiquement ou encore par une lésion.

#### **1.2.1.1 Tests de criblage**

Les tests de criblage de drogues potentiellement antidépressives sont fréquemment utilisés et servent à détecter les drogues qui agissent via une augmentation de la neurotransmission 5-HT ou NA (Steru, Chermat et al. 1985; Lucki 1997). En règle générale, la détresse comportementale des animaux est mesurée et un traitement antidépresseur aigu tente de la renverser (Porsolt, Anton et al. 1978; Steru, Chermat et al. 1985). Le test de la nage forcée (forced swim test ; FST) et le test de suspension par la

queue (tail suspension test ; TST) ont été développés comme outil de dépistage de l'efficacité des ADs agissant sur les monoamines. Ils s'appuient sur l'exposition au stress et la précipitation des anomalies comportementales (Gambarana, Scheggi et al. 2001). Dans un contexte voué à la découverte de nouveaux agents antidépresseurs pour améliorer le traitement de la dépression, ces tests présentent peu d'intérêt puisqu'ils criblent uniquement l'activité d'ADs dont les mécanismes sont déjà connus (augmentation 5-HT et/ou NA) et ne détectent pas l'activité de composés novateurs potentiellement plus efficaces et plus rapides d'action.

#### ***1.2.1.1.1 Test de nage forcée***

Le test de nage forcée, développé au cours des années 1970 par Porsolt et ses collègues se base sur l'observation de rats qui tentent d'abord des mouvements d'échappement lorsqu'ils sont placés dans un cylindre d'eau sans issue mais développent ensuite une posture immobile. Si les animaux sont replacés dans le même appareil 24 heures plus tard, la latence à l'immobilité est réduite (Porsolt, Le Pichon et al. 1977; Porsolt, Anton et al. 1978; Dalvi and Lucki 1999). Lorsqu'un traitement antidépresseur (désipramine, ATC) est administré entre les deux expositions, les animaux manifestent moins de comportement d'immobilité que les animaux témoins (Connor, Kelliher et al. 2000). Cette version initiale du test de nage forcée n'a pas permis une détection claire des effets des ISRSs et ISRNs, alors même que ces drogues sont les ADs les plus prescrits à ce jour (Lucki 1997; Connor, Kelliher et al. 2000; Cryan, Markou et al. 2002). Afin

d'améliorer la sensibilité de réponse du test de nage forcée traditionnel face notamment aux ISRSs, certaines modifications de procédure simple ont été proposées même si elles réduisent d'avantage la validité concourante (degré de corrélation entre différents modèles qui mesurent le même construit) du test. Celles-ci incluent l'augmentation du volume d'eau en étendant la profondeur du cylindre de 15-18 cm à 30 cm, et l'utilisation d'une technique d'échantillonnage temporelle pour estimer le comportement prédominant (à chaque intervalle de 5 s de temps) (Lucki 1997; Cryan, Markou et al. 2002). Des mesures de l'immobilité, de la nage et de l'escalade sont alors obtenues au lieu de l'unique mesure de l'immobilité. Ces changements, par rapport à la version initiale du test, ont permis d'observer une diminution de l'immobilité et une augmentation de l'escalade des rats en réponse aux agents noradrénergiques ainsi qu'une baisse de l'immobilité et une hausse de la nage en réponse aux composés agissant via la 5-HT spécifiquement, tels que les ISRSs (Lucki 1997; Cryan and Lucki 2000). Cette nouvelle version du test possède donc une validité prédictive intéressante pour détecter la majorité des composés antidépresseurs agissant selon un mécanisme monoaminergique. A l'heure actuelle, cet outil est largement utilisé pour étudier l'activité des ADs en recherche préclinique, en raison de sa facilité d'utilisation, sa fiabilité entre les laboratoires, sa validité prédictive d'agents antidépresseurs connus (IMAOs, ATCs et ISRSs), sa spécificité (discrimination des neuroleptiques et anxiolytiques) et son faible coût (Borsini and Meli 1988). L'inconvénient majeur de ce test est que l'immobilité est renversée par une simple dose d'AD alors que cliniquement, les drogues ont une latence thérapeutique de deux à quatre semaines. De plus, le test de nage forcée modifié possède une faible validité concourante, comme le démontre, par exemple, la difficulté à lier la nage forcée

et le test de déficience de fuite qui sera décrit par la suite. Par voie de conséquence, la validité de construit (capacité de mesurer adéquatement le construit théorique qu'on prétend mesurer) de ce modèle est contestable (Lucki 1997). Enfin, ce test ne permettra pas de détecter une classe d'ADs non basée sur la neurotransmission sérotoninergique ou noradrénergique.

#### ***1.2.1.1.2 Test de suspension par la queue***

Le test de suspension par la queue est un autre outil de dépistage de drogues aux cibles monoaminergiques. Durant l'expérience, les souris sont suspendues par la queue pour une période de temps définie (environ 6 min) et leur immobilité est mesurée après 2 min. Ce test est valide pour un large spectre d'ADs, qui diminuent significativement le temps d'immobilité, mais il est également sensible aux benzodiazépines et neuroleptiques, qui augmentent l'immobilité (Steru, Chermat et al. 1985; Kulkarni and Dhir 2007). Il peut donner des faux positifs puisqu'il répond aux psychostimulants et aux anticholinergiques (Steru, Chermat et al. 1985). Les avantages majeurs sont que ce test est simple, peu coûteux et son rendement, en termes de dépistage, élevé. Cependant, l'immobilité peut être interprétée comme une détresse comportementale ou comme une réponse adaptative réalisée par l'animal en vue d'une conservation d'énergie. Cette dernière interprétation affaiblit la validité de construit du test. Un autre inconvénient majeur provient du fait que son application est limitée à la souris et même aux souches qui n'ont pas tendance à grimper à leur queue, ce qui, dans le cas contraire, confond



l'interprétation des mesures comportementales. Enfin, tout comme le test de la nage forcée, ce test ne reflète pas le délai d'efficacité thérapeutique des ADs, tel qu'observé chez les patients (Deussing 2006).

#### **1.2.1.2 Modèles de stress**

Il existe également des modèles de dépression basés sur l'induction de stress chez l'animal adulte. L'exposition au stress ou à des événements de vie traumatisants s'est révélé un facteur important d'apparition de la dépression, suggérant un handicap dans la gestion du stress chez certains patients dépressifs (Kessler 1997; de Kloet, Joels et al. 2005). À partir de cette donnée, plusieurs modèles animaux de dépression se sont fondés sur l'exposition, aiguë ou chronique, à de nombreux types de « stressseurs » (Willner 2005). Ces modèles sont capables de générer des changements dans le comportement ou dans la réponse au stress évoquant des symptômes de dépression, lesquels peuvent être renversés par un traitement antidépresseur (Papp, Moryl et al. 1996; Gambarana, Scheggi et al. 2001). Le problème majeur de ces modèles est que le stress n'est pas l'unique cause de la dépression et que tous les dépressifs ne répondent pas de la même manière face au stress (Peeters, Nicolson et al. 2004).

#### ***1.2.1.2.1 Modèle d'impuissance***

Un de ces modèles, qui tente de répliquer l'altération des réponses au stress observée chez certains patients dépressifs, est le modèle de déficience de fuite ou d'impuissance (learned helplessness), développé par Seligman et ses collègues en 1965. Il se base sur le fait que l'application de chocs répétés inévitables, équivalents d'un stress incontrôlable, entraîne une défaillance de la réponse de fuite qui est réversible par un traitement aux ADs (Overmier and Seligman 1967; Vollmayr and Henn 2001) . Le test consiste en deux phases, la première durant laquelle l'animal est soumis à des chocs électriques inévitables répétés, et une deuxième où l'animal reçoit des chocs électriques mais peut s'échapper. Le nombre de fuites est alors compté durant la seconde phase (Vollmayr and Henn 2001). Ce modèle possède une bonne validité prédictive, puisqu'une grande variété d'ADs et l'électrochoc diminuent les changements comportementaux et neurochimiques qu'il entraîne (Vollmayr and Henn 2001). La perte d'appétit et de poids retrouvé chez le rat, observée dans ce modèle, existe aussi chez le patient touché par la dépression. Les rats développent aussi des déficits de performance dans les tâches d'apprentissage. Cependant, un problème du modèle est que lorsque l'animal ne s'échappe pas, aucune preuve valable ne peut démontrer une déficience de l'apprentissage (degré d'effort, sensibilité face au choc). De plus, il n'existe aucune donnée scientifique montrant que la déficience de fuite est une caractéristique des individus dépressifs, de telle sorte que, la validité de construit du modèle est réduite. Divers facteurs peuvent potentiellement modifier la réponse des animaux face aux chocs,

tels que l'administration d'un agent antidépresseur aux propriétés analgésiques ou hyperalgésiques potentielles et une augmentation à long terme d'activité locomotrice pouvant interférer avec la performance des animaux dans le test de fuite. Dans le premier cas, l'effet du composé utilisé sur les seuils de douleur doit être analysé ; dans le deuxième cas, les niveaux d'activité locomotrice doivent être évalués (Gambarana, Scheggi et al. 2001; Vollmayr and Henn 2001).

#### ***1.2.1.2.2 Modèle de stress chronique modéré***

Un autre modèle de stress est celui du stress chronique modéré (chronic mild stress ; CMS), mis au point dans les années 1980. Ce modèle présente des conditions inductrices assez réalistes, reproduit un des symptômes majeurs de la dépression, l'anhédonie, et permet d'investiguer les effets de traitements antidépresseurs chroniques (Willner, Towell et al. 1987). Ce test vise à soumettre les animaux à une série de « stressseurs » modérés et imprévisibles comme l'isolement ou l'augmentation du nombre d'animaux par cage, la privation d'eau ou de nourriture, la perturbation du cycle obscurité-lumière, l'inclinaison du plancher des cages et l'humidification de la literie, le tout durant au moins deux semaines. Le modèle de stress chronique modéré a induit aussi des changements à long terme de paramètres comportementaux, neurochimiques, immunologiques et endocrinologiques semblables aux dysfonctions observées chez les patients dépressifs. Ce modèle interfère également avec le système de récompense des animaux, puisqu'il entraîne une baisse de la préférence envers le sucrose et une réduction

de l'autostimulation intracérébrale (Willner, Towell et al. 1987; Monleon, D'Aquila et al. 1995; Papp, Moryl et al. 1996). Récemment, une évaluation de la condition de la fourrure des animaux en raison d'un déficit de toilettage a été introduite comme nouveau paramètre mesurable. La mauvaise condition de la fourrure des animaux peut être mise en parallèle avec la difficulté des patients à se débrouiller au quotidien, incluant par exemple le maintien d'une hygiène de vie personnelle minimale (D'Aquila, Peana et al. 2000). Bien que le test de stress chronique modéré ait été critiqué pour son manque de robustesse ou de constance d'un laboratoire à l'autre, il est fiable dans ses effets une fois installé chez le rat et la souris (Papp, Moryl et al. 1996).

### **1.2.1.3 Modèles pharmacologiques**

Outre les modèles de dépression basés sur le stress, il existe plusieurs autres modèles animaux pour étudier la dépression. Certains sont pharmacologiques, qui offrent une bonne validité prédictive en termes d'activité antidépressive monoaminergique, bien qu'ils ne modélisent pas les symptômes cardinaux de la dépression. La réserpine, une drogue antihypertensive et antipsychotique, est capable de réaliser une déplétion non sélective des monoamines du cerveau et par conséquent d'induire un syndrome d'hypomobilité locomotrice et de réduire la température corporelle chez les rongeurs. Le modèle réserpine est basé sur la capacité des ADs à renverser l'effet inhibiteur de la réserpine sur la mobilité du rat ou de la souris (O'Neil and Moore 2003; Nutt 2006).

Un autre modèle pharmacologique est le sevrage de drogue (drug withdrawal). Chez l'homme, l'usage de psychostimulants comme les amphétamines ou la cocaïne entraîne, à faible dose, une augmentation de la vigilance, de la concentration et de l'énergie et, à forte dose, des effets euphoriques souvent décrits comme un « high » ou un « rush » (Barr, Markou et al. 2002). Les propriétés de récompense de ces drogues diminuent avec le temps, laissant apparaître des états affectifs négatifs qui peuvent être renversés par la prise d'une nouvelle dose. Dans le cas où la drogue n'est pas réadministrée, les effets du sevrage émergent (« crash ») et se traduisent par l'apparition d'un syndrome caractérisé par l'anhédonie, la léthargie et l'anxiété (Koob, Caine et al. 1997). De nombreuses études cliniques ont rapporté des similarités entre l'anhédonie présente dans la dépression et le sevrage aux psychostimulants (Gawin and Kleber 1986; Barr, Markou et al. 2002). Ces observations ont conduit à la mise au point de modèles animaux d'anhédonie basés sur le sevrage des psychostimulants chez les rongeurs, lequel entraîne une multitude de changements comportementaux et physiologiques dont l'anhédonie (Barr and Markou 2005). Chez le rat, ce symptôme peut être mesuré à travers divers tests tels que l'autostimulation intracérébrale (Cryan, Hoyer et al. 2003) ou encore le test de consommation de sucrose (Barr, Fiorino et al. 1999; Orsini, Koob et al. 2001) qui seront décrits plus tard dans le texte. Le modèle de sevrage possède une bonne validité de construit, de même que de validité concourante et de validité prédictive (Kokkinidis, Zacharko et al. 1986; Geyer and Markou 2002). Il semble de plus répondre aux effets des ISRSs (Harrison, Liem et al. 2001; Markou, Harrison et al. 2005). Il ne permet cependant pas de tester l'efficacité des ADs à long terme puisque les effets qu'il entraîne ne durent qu'une semaine seulement. De plus, certains effets comportementaux

engendrés par le sevrage de la cocaïne sont sensibles aux drogues possédant des propriétés anxiolytiques (Basso, Spina et al. 1999). Enfin, l'utilisation de ce modèle pour le dépistage de composés antidépresseurs s'avère plus compliqué et fastidieux que l'emploi de tests plus simples comme la nage forcée ou la suspension par la queue ; par contre, il est propice à l'investigation de drogues dont le mécanisme d'action serait plus rapide (Harrison, Liem et al. 2001).

#### **1.2.1.4 Modèles génétiques**

Il faut aussi souligner que les approches génétiques sont de plus en plus courantes pour la confection de modèles animaux de dépression. Ces approches reposent sur l'identification de déterminants génétiques de la maladie pour générer des modèles qui se rapprochent le plus des attentes et des demandes cliniques, soit par l'altération, soit par la sélection génétique (Urani, Chourbaji et al. 2005). Elles semblent particulièrement intéressantes pour valider des hypothèses étiologiques ou étudier des symptômes spécifiques. L'altération génétique peut être soit de type « forward » (altération de l'expression génétique et mesure comportementale) soit de type « reverse » (identification du comportement d'intérêt et recherche des gènes impliqués). Elle a permis d'obtenir à ce jour près de 40 souches de souris exprimant des phénotypes dépressifs ou antidépresseurs (Takahashi, Pinto et al. 1994; Cryan, Markou et al. 2002; Cryan and Mombereau 2004). Les souris génétiquement modifiées sont des outils précieux pour la dissection des mécanismes moléculaires et pour étudier la fonction

spécifique d'un gène donné dans le contexte de l'organisme entier. Ces modèles ont le potentiel d'identifier et de caractériser de nouvelles cibles pharmacologiques (Cryan and Mombereau 2004).

#### **1.2.1.5 Modèle de lésion : la bulbectomie olfactive**

Mentionnons enfin le modèle de bulbectomie olfactive (BO), un modèle de lésion basé sur l'idée que la dépression est causée par des déficits régulateurs dans les circuits neuronaux. Le modèle de BO consiste en l'ablation bilatérale des bulbes olfactifs de l'animal (hamsters, souris et plus couramment chez le rat) qui sont des extensions bilatérales du télencéphale rostral et constituent 4 % de la masse totale du cerveau chez le rat adulte (Cain 1974). Une période d'environ deux semaines est nécessaire pour le développement optimal du syndrome de bulbéctomie, qui se définit par l'apparition de conséquences comportementales, neurochimiques, endocriniennes et immunologiques de la lésion des bulbes (van Riezen and Leonard 1990). La BO produit des altérations dans de nombreuses régions cérébrales en conséquence de la rupture des connexions entre les bulbes et les autres aires du cerveau. Elle entraîne notamment une atrophie limbique qui pourrait être assimilable à celle observée chez les patients dépressifs (Jesberger and Richardson 1988; Kelly, Wrynn et al. 1997; Song and Leonard 2005). La lésion entraîne également une constellation de changements comportementaux, neurochimiques, endocriniens et immunologiques qui évoquent, pour la plupart, des altérations observés chez les patients dépressifs (Jesberger and Richardson 1988; Kelly, Wrynn et al. 1997;

Song and Leonard 2005). Ainsi, des atteintes de fonction cellulaire (dégénérescence et réduction de la plasticité synaptique), de neurotransmission NA et la 5-HT, de fonction endocrinienne et immunologique (hypersécrétion de cortisol et débalancement de l'immunité humorale) ainsi que du comportement (ex. : augmentation de l'activité dans le champ ouvert, baisse de l'activité sexuelle) ont été documentées. De plus, la plupart de ces changements sont réversibles lors du traitement chronique aux antidépresseurs (Song and Leonard 2005). Chez le rat, le modèle de BO détecte l'activité antidépressive à la suite d'un traitement chronique, mais non aigu aux ADs, ce qui en fait un modèle valide pour l'étude pharmacologique de composés cliniquement valables ou à potentiel thérapeutique antidépresseur (Jancsar and Leonard 1984; van Riezen and Leonard 1990).

Plusieurs études ont démontré l'effet à long terme d'ADs tels que les ATCs, les IMAOs, les ISRSs ou encore les ADs atypiques chez le rat bulbectomisé, notamment sur l'activité locomotrice en champ ouvert qui est augmentée chez ces animaux (Leonard and O'Connor 1987; Paul and Purdy 1992; Kelly, Wrynn et al. 1997; Cryan, McGrath et al. 1998; Song and Leonard 2005). Le modèle de BO prédit efficacement l'effet antidépresseur des produits administrés chroniquement et est également reconnu pour sa robustesse et sa fiabilité entre les laboratoires (Kelly, Wrynn et al. 1997).

Pour répondre aux besoins du traitement de la dépression, il est essentiel de disposer d'un modèle animal solide, fiable et reproductible, pour tester les ADs classiques mais aussi les nouvelles drogues antidépressives. Le modèle de BO semble reproduire chez l'animal des caractéristiques assimilables à la dépression chez l'humain. Une validation de la mesure de l'anhédonie au sein de ce modèle viendrait donc, dans un



premier temps, pallier aux carences des modèles animaux traditionnels, et dans un deuxième temps, permettre la détection de molécules à effets antidépresseurs novateurs.

## **1.2.2 MODÈLE ANIMAL DE BULBECTOMIE OLFACTIVE ET ANHÉDONIE**

### **1.2.2.1 Symptôme d'anhédonie**

Le terme anhédonie a été forgé en 1896 par le psychologue français Ribot pour caractériser une « absence de plaisir » (Ribot 1896). A l'heure actuelle, l'anhédonie est considérée comme l'un des deux symptômes cardinaux de la dépression par l'*American Psychiatric Association* (American-Psychiatric-Association 1994) et l'*International Classification of Disease (OMS)*, deux organismes mondiaux de critères diagnostiques (Auriacombe, Reneric et al. 1997). Les symptômes « diminution marquée d'intérêt ou de plaisir » et « perte d'intérêt et d'engouement face à des stimuli récompensant » sont liés à l'anhédonie décrite comme un construit comportemental central de la dépression chez l'humain (Fawcett, Clark et al. 1983; Peterson and Knudson 1983). Bien que les bases neurales de l'anhédonie chez l'homme ne soient que partiellement définies, des études cliniques ont établi un lien entre le degré de l'anhédonie et l'intensité de la dépression (Fawcett, Clark et al. 1983; Loas, Salinas et al. 1992). D'autres études ont montré que les sujets dépressifs éprouvaient une diminution d'intérêt envers la maximisation de leurs biens dans un modèle de récompense monétaire par rapport aux témoins et qu'il n'y avait pas de différence dans la réponse à la punition (perte d'argent) entre les deux groupes (Henriques and Davidson 2000).

L'observation de la diminution ou de la perte d'intérêt et de motivation pour des activités antérieurement plaisantes chez la majorité des patients dépressifs ont conduit les investigateurs à se pencher sur les régions cérébrales régissant la motivation et le plaisir afin d'examiner leur rôle dans la pathophysiologie de la dépression. Il s'agit du circuit de la récompense qui est assez bien défini chez l'humain. Tout d'abord, des études de neuro-imagerie ont montré que l'induction d'euphorie par la cocaïne, la récompense monétaire, les réponses plaisantes envers la musique et l'observation d'expressions faciales attrayantes produisaient une hausse d'activité dans certaines structures cérébrales comme le noyau accumbens, le noyau caudé ventral et le putamen ventral (Breiter, Gollub et al. 1997; Blood and Zatorre 2001; Knutson, Fong et al. 2001; Senior 2003). Par ailleurs, le striatum ventral a été impliqué dans les fonctions d'anticipation et de génération de réponses motrices associées aux futures récompenses (Knutson, Fong et al. 2001; Elliott, Newman et al. 2004). De plus, les recherches dans le domaine de l'addiction aux drogues ont soulevé le rôle du noyau accumbens et de son innervation dopaminergique provenant de l'aire tegmentale ventrale du mésencéphale comme substrat anatomique important pour la récompense face aux drogues aussi bien que face aux récompenses naturelles telles que la nourriture, la sexualité et les interactions sociales (Wise 1998; Koob and Le Moal 2001). La DA a été reconnue comme le neurotransmetteur principal, mais pas l'unique, impliqué dans la régulation de la récompense (Wise and Rompre 1989; Wise 1998). Par exemple, chez l'humain, la libération de DA dans le noyau caudé et le putamen a été corrélée avec une réponse euphorique au psychostimulant dextro-amphétamine (Drevets, Gautier et al. 2001). Enfin, le rôle du noyau accumbens et de ses afférences issues de l'aire tegmentale ventrale dans la régulation de l'humeur et de la

motivation a été souligné dans des conditions physiologiques. Ce réseau neuronal est souvent qualifié de circuit dopaminergique mésolimbique de la récompense (Figure 2). Cependant, il semble qu'une variété de régions cérébrales (amygdale, hypothalamus et hippocampe) soient aussi impliquées dans les mécanismes de récompense et qu'elles fonctionnent comme parties intégrantes d'un circuit aux nombreux chevauchements et interrelations (Heimer, Zahm et al. 1991; Saito, Nothacker et al. 1999; Davis and Whalen 2001; Koob and Le Moal 2001; Nestler 2001; Mignot 2004; Nestler and Carlezon 2006). Des modèles électrophysiologiques et comportementaux ont permis de montrer que ces régions étaient innervées en dopamine depuis l'aire tegmentale ventrale et que leur fonctionnement était profondément affecté par la variation de la neurotransmission dopaminergique (Louilot and Besson 2000; Pezze and Feldon 2004). Il semblerait qu'une dérégulation dans la voie dopaminergique mésolimbique, dont la nature demeure hypothétique à l'heure actuelle (ex. : stress), soit en lien avec l'anhédonie et que ce dysfonctionnement joue un rôle important dans la pathophysiologie et l'étiologie de la dépression (Markou, Kosten et al. 1998; Di Chiara, Loddo et al. 1999; Pallis, Thermos et al. 2001; Yadid, Overstreet et al. 2001; Nestler and Carlezon 2006). Les études chez le patient dépressif anhédonique sont peu nombreuses comparées aux recherches cliniques sur le circuit dopaminergique mésolimbique, mais quelques données méritent d'être rapportées. Une étude de cas chez un patient dépressif a révélé une association entre la lésion bilatérale du globus pallidus et l'anhédonie, ainsi qu'une perte d'attirance envers les drogues et des signes extrapyramidaux, en accord avec le fait que cette structure participe à la fois aux mécanismes de récompense et de mouvement (Miller, Vorel et al. 2006). Des études de neuro-imagerie ont également démontré que l'anhédonie était

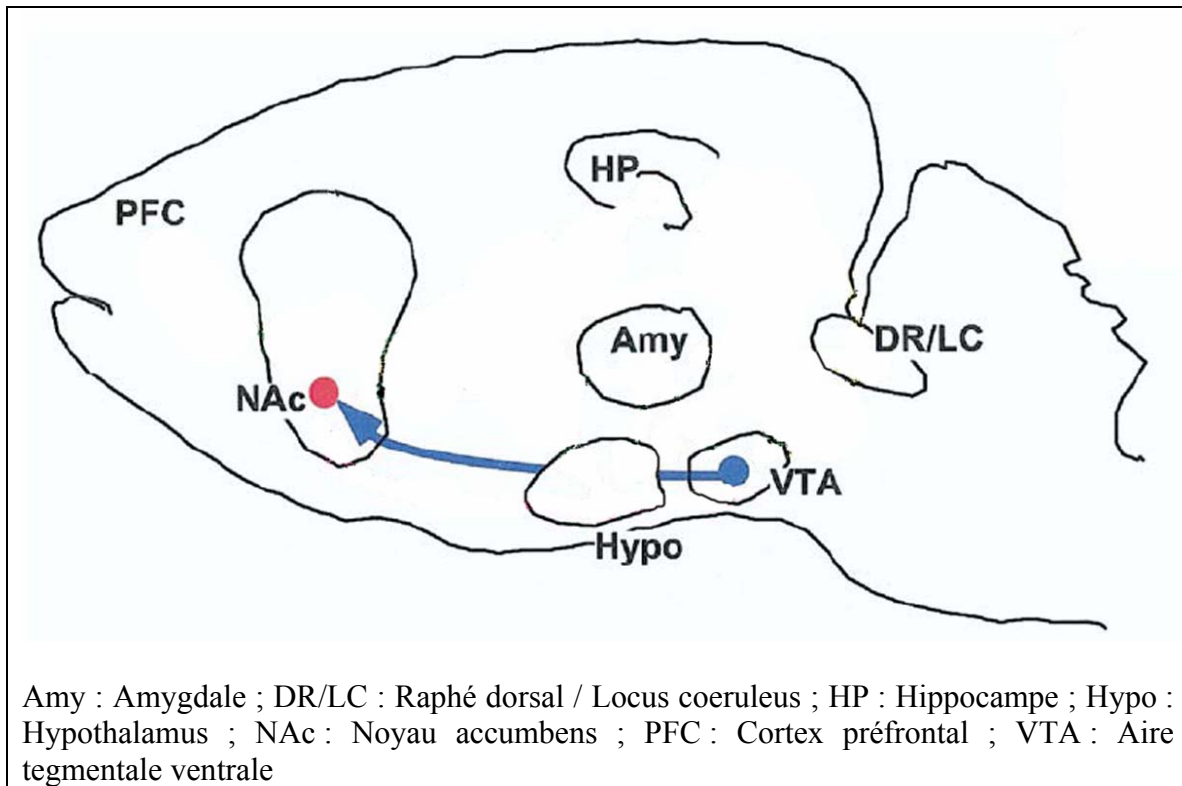


Figure 2 : Le circuit dopaminergique mésolimbique de la récompense (adapté de Nestler and Carlezon 2006)

positivement corrélée à l'activité du cortex préfrontal ventromédian et négativement corrélée à l'activité de l'amygdale et du striatum ventral en réponse à des stimuli hédoniques (Keedwell, Andrew et al. 2005). Enfin, la sévérité de l'anhédonie chez des volontaires sains a été positivement corrélée à l'activité du cortex préfrontal ventromédian durant l'enregistrement d'information hédoniques et inversement corrélée avec le volume du noyau caudé antérieur (Harvey, Pruessner et al. 2007).

#### **1.2.2.2 Pourquoi étudier l'anhédonie ?**

À l'heure actuelle, l'approche endophénotypique visant la modélisation d'un symptôme ou d'un ensemble de symptômes d'une maladie est considérée comme une étape prometteuse en vue de l'amélioration de sa caractérisation et de l'identification de marqueurs spécifiques de vulnérabilité (Harvey, Pruessner et al. 2007). Les endophénotypes sont définis comme des composants mesurables, non détectables à l'œil nu, à mi-chemin entre la maladie et le génotype (Hasler, Drevets et al. 2004). Ils peuvent être caractérisés comme des marqueurs biologiques indiquant une susceptibilité pour les maladies psychiatriques. Ces marqueurs peuvent être neurochimiques, endocriniens, neuroanatomiques et neurophysiologiques et ils peuvent être présents bien avant que les symptômes de la maladie mentale ne se manifestent pas (Glannon 2003). L'approche endophénotypique permet de simplifier une maladie complexe comme la dépression en des comportements individuels qui sont plus faciles à mesurer chez le patient et chez l'animal (Cryan and Slattery 2007). De cette façon, l'analyse endophénotypique des

complexes génétiques des maladies mentales pourrait améliorer la compréhension des mécanismes biologiques sous-jacents à ces pathologies (Glannon 2003). Divers critères permettant d'établir qu'un endophénotype est assimilable à une maladie (ex. : spécificité, héritabilité) ont permis de valider l'anhédonie comme endophénotype de la dépression (Hasler, Drevets et al. 2004; Harvey, Pruessner et al. 2007).

Selon les critères de diagnostic de la dépression, au moins un symptôme cardinal (humeur dépressive, anhédonie) doit être présent (American-Psychiatric-Association 1994). Quelques modèles d'anhédonie ont déjà été étudiés chez les rongeurs, qu'il s'agisse de modèles de dépression ou de schizophrénie, où l'anhédonie est connue comme un symptôme négatif (Papp, Willner et al. 1991; Anisman, Kokkinidis et al. 2002; Le Pen, Gaudet et al. 2002; Cryan, Hoyer et al. 2003).

L'anhédonie peut être opérationnellement définie comme une réduction dans les propriétés récompensantes d'un stimulus, rendant son étude possible en laboratoire. Chez les rongeurs, l'anhédonie a été décrite en termes de réduction de l'activité exploratrice (Pare 2000), de l'interaction sociale (Fishkin and Winslow 1997), du comportement sexuel (Yirmiya 1996; Pare 2000), de la consommation de substances savoureuses (Yirmiya 1996) et de l'effet renforçant de la stimulation électrique intracérébrale (Moreau, Jenck et al. 1992). Ce vaste choix de méthodes offre la possibilité de sonder adéquatement l'anhédonie chez l'animal. Parmi les méthodes les plus utilisées, on retrouve le test de consommation de substances hautement savoureuses (Willner, Towell et al. 1987; De la Garza 2005), la technique d'autostimulation intracérébrale (Markou and Koob 1991), le test de préférence locative conditionné (Carr, Pibigier et al. 1989; Bevins

and Besheer 2005; Tzschentke 2007) et la technique de renforcement selon un programme de délivrance du stimulus contrôlé (Hodos 1965; Barr, Fiorino et al. 1999).

### **1.2.2.3 Pourquoi l'anhédonie dans le modèle de bulbectomie olfactive ?**

Premièrement, quelques données éparses suggèrent que la BO puisse induire l'anhédonie. Ces études ont montré une diminution de consommation ou de préférence du sucrose (sucrose consommé / consommation totale) (Stock, Ford et al. 2000; Primeaux, Wilson et al. 2003). D'autres recherches ont rapporté une baisse de préférence locative pour un compartiment associé à la cocaïne chez les rats lésés (Calcagnetti, Quatrella et al. 1996). Des déficits prononcés de la récompense dans le test d'autostimulation intracérébrale, mais uniquement durant les huit jours suivant la chirurgie, ont été mesurés chez le rat bulbectomisé (Slattery, Markou et al. 2007). Des déficits motivationnels traduis par l'altération du cycle d'alimentation ont aussi été décrits (Meguid, Gleason et al. 1993). L'ensemble de ces informations suggère donc que le rat bulbectomisé pourrait manifester de l'anhédonie.

Une autre étude suggère qu'une baisse de concentration de la DA dans le striatum ventral, puisse entraîner un état apparenté à l'anhédonie chez le rat bulbectomisé (Holmes 1999). Le modèle de BO laisse ainsi entrevoir la possibilité d'établir des corrélations biochimiques et d'apporter un support moléculaire aux données issues du comportement. Ainsi, l'étude de l'activité du facteur de transcription CREB dans le striatum pourrait être particulièrement intéressante, puisque ce facteur semble associé à de nombreux processus

incluant l'anhédonie (Carlezon, Thome et al. 1998; Pliakas, Carlson et al. 2001; Barrot, Olivier et al. 2002; Carlezon, Duman et al. 2005).

Nous avons déjà mentionné que la mesure de l'anhédonie au sein d'autres modèles animaux de dépression n'a pas servi, jusqu'à maintenant d'un outil fiable et constant pour la détection d'agents antidépresseurs novateurs. En effet, bien que le modèle de stress chronique modéré soit reconnu comme un excellent modèle animal d'anhédonie (Willner, Muscat et al. 1992), il n'en demeure pas moins que les mesures d'anhédonie obtenues dans ce modèle sont très variables. Plus particulièrement, le test de consommation d'une solution sucrée couramment utilisé pour mesurer l'anhédonie chez ces animaux, présente une grande variabilité de résultats (Matthews, Forbes et al. 1995; Forbes, Stewart et al. 1996; Harris, Zhou et al. 1997).

De la même manière, le modèle de sevrage de drogue chez le rat induit une anhédonie qui peut être mesurée par le test de consommation d'une solution savoureuse. Cependant, au sein de ce modèle, l'anhédonie n'a pas pu être induite à long terme puisque sa présence n'a pas été mesurée au delà de quatre jours par le test de sucrose (Barr and Phillips 1999). Étant donné que les effets d'ADs novateurs devront être comparés à des ADs traditionnels dont l'action demande une administration chronique, il est préférable de se baser sur un modèle au sein duquel le comportement d'intérêt est présent à long terme.



### **1.3 MESURE D'ANHÉDONIE DANS LE MODÈLE DE BULBECTOMIE OLFACTIVE**

Notre objectif premier sera donc de mesurer l'anhédonie chez le rat bulbectomisé. Parmi les changements induits par la BO, de nombreuses données récentes suggèrent que le circuit de la récompense soit altéré (Lumia, Teicher et al. 1992; Meguid, Gleason et al. 1993; Calcagnetti, Quatrella et al. 1996; Holmes 1999; Stock, Ford et al. 2000; Primeaux, Wilson et al. 2003; Slattry, Markou et al. 2007). Nous définirons donc l'anhédonie comme une réduction de l'efficacité de récompense, que nous mesurerons avec le test de consommation de sucrose et la technique d'autostimulation intracérébrale.

#### **1.3.1 MESURE DE LA RÉCOMPENSE FACE A UN STIMULUS NATUREL**

La réduction de la consommation de sucrose, une solution hautement savoureuse pour les rongeurs, est communément utilisée pour étudier l'anhédonie dans plusieurs modèles animaux de dépression (Papp, Willner et al. 1991; Gourley, Kiraly et al. 2008; Wang, Zhang et al. 2008; Wann, Bah et al. 2008). Outre le sucrose, qui demeure le plus largement employé, de nombreuses substances savoureuses peuvent être utilisées comme récompense naturelle, tels que le lait sucré, les grains de sucre, la saccharine ou encore les biscuits de farine pour en nommer quelques uns (Hodos and Kalman 1963; Katz 1982). Lors de ce test, l'animal est contraint de faire un choix entre une substance plus attirante, par exemple une solution de sucrose, et une solution plus classique telle que

l'eau. Dans des conditions normales, les animaux consomment la solution la plus savoureuse, ici représentée par le sucrose et cette observation a été confirmée chez différentes espèces et souches de rongeurs (Willner, Towell et al. 1987; Muscat and Willner 1989; Pothion, Bizot et al. 2004; Tacchi, Ferrari et al. 2008) bien que ceux-ci éprouvent une sensation néophobique lors de l'exposition initiale (Amico, Vollmer et al. 2005). Lors des procédures expérimentales visant l'induction d'un état équivalent à la dépression chez l'animal, une réduction de la consommation des substances savoureuses a été observée (De La Garza 2005), notamment au sein du modèle de stress chronique modéré (Willner, Towell et al. 1987; D'Aquila, Newton et al. 1997; Harkin, Houlihan et al. 2002), du modèle de BO (Primeaux, Wilson et al. 2003), d'un modèle de stress social (Von Frijtag, Van den Bos et al. 2002), d'un modèle d'exposition prénatale à une drogue (Sobrian, Marr et al. 2003), d'un modèle de sevrage de drogue (Barr, Fiorino et al. 1999) et même d'un modèle de schizophrénie (Le Pen, Gaudet et al. 2002). La réduction de la consommation de substances savoureuses a aussi été rapportée dans des souches spécifiques de rats dont le bagage génétique est associé à une augmentation des comportements rappelant les symptômes dépressifs de l'humain (De la Garza 2005).

Nous entendons détecter et mesurer l'anhédonie chez le rat bulbectomisé par l'évaluation de la consommation d'une solution de sucrose. Une réduction de consommation sera considérée comme une diminution de sensibilité à la récompense chez l'animal. Le test de consommation d'une solution de sucrose n'a pas été fréquemment utilisé chez le modèle de BO et les quelques études ont produit des résultats contradictoires. Certaines n'ont pas permis d'observer de différences par comparaison aux témoins (Slattery, Markou et al. 2007), tandis que d'autres ont montré une réduction

de préférence (Primeaux, Wilson et al. 2003; Chambliss, Van Hoomissen et al. 2004), ou diminution chez les femelles uniquement (Stock, Ford et al. 2000). Dans chacun de ces cas, ainsi que dans la plupart des études utilisant le test de consommation de sucrose, la méthode appliquée est différente. Ainsi, les protocoles peuvent différer dans la concentration de la solution de sucrose utilisée (0,8, 0,7, 1, 2, 7 ou 34 %), le jour de lancement du test par suite à la chirurgie (jour 0, 11, 14 ou 21), le nombre de tests effectués (1, 5 ou mesure continue), leur durée (1 h, 14 h, 24 h, 48 h, 5 jours ou 5 semaines de consommation), celle de la phase préliminaire d'entraînement, le positionnement du test dans le cycle lumière – obscurité (début du cycle lumineux, milieu du cycle lumineux, cycle obscur) ou encore la présence ou l'absence de nourriture avant et/ou durant le test.

### **1.3.2 MESURE DE LA RÉCOMPENSE FACE A UNE DROGUE D'ABUS DANS LE TEST D'AUTOSTIMULATION INTRACÉRÉBRALE**

L'autostimulation intracérébrale est un des tests comportementaux les plus utilisés pour mesurer la sensibilité à la récompense chez l'animal. À l'origine, cette technique a été décrite par Olds et Milner en 1954 (Olds and Milner 1954). Ces auteurs avaient noté que les rats avec des électrodes implantées chroniquement dans le septum pressaient à plusieurs reprises un levier en échange d'une stimulation électrique. Ce test a, par la suite, été validé et utilisé pour étudier la récompense (Wise 1996).

Au cours du test, l'animal a une électrode de stimulation implantée dans un site cérébral spécifique (ex.: hypothalamus latéral), via laquelle il peut s'administrer un courant de faible intensité en appuyant sur un levier ou en introduisant son museau dans un orifice disposé sur une des parois de la cage expérimentale. L'électrode est directement reliée à un stimulateur de courant, dont les paramètres sont contrôlés par l'expérimentateur (Miliaressis, Rompre et al. 1986; Wise and Rompre 1989). Ainsi, la fréquence de la stimulation peut être contrôlée en faisant varier le nombre de pulsions par salve de courant injecté dans le cerveau du rat à chaque fois que ce dernier presse le levier. Cette technique a pour but l'évaluation de l'effet récompensant de la stimulation. Une courbe sigmoïde, décrivant le taux de réponses en fonction du nombre de pulsions, est obtenue en présentant aux animaux une série descendante de nombre de pulsions en commençant avec une valeur qui induit un maximum de réponse et en finissant avec une valeur qui entraîne la plus petite ou aucune réponse. Sur le graphique, le seuil de récompense est défini comme le nombre de pulsions correspondant à 50 % du taux de réponses maximales. La répétition de la détermination de cette courbe permet d'établir une moyenne des seuils pour chaque animal connu comme le seuil de récompense de base. Un graphique décrivant l'obtention du seuil de récompense est présenté sur la Figure 3.

Lorsque l'autostimulation intracérébrale est combinée à une méthode qui prend en compte le déplacement des courbes le long de l'abscisse, cette technique devient un outil puissant pour caractériser les propriétés de récompense des drogues d'abus (Edmonds and Gallistel 1974; Miliaressis, Rompre et al. 1986). Edmonds et Gallistel, en 1974, ont établi qu'il fallait utiliser le niveau de stimulation requis pour produire 50 % de réponses

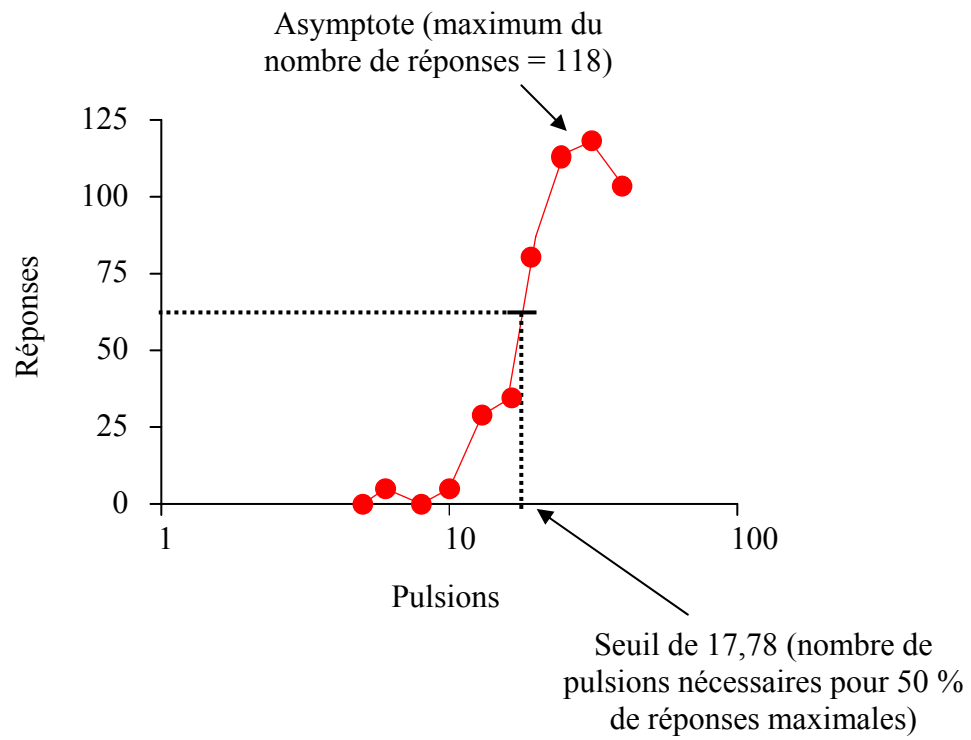
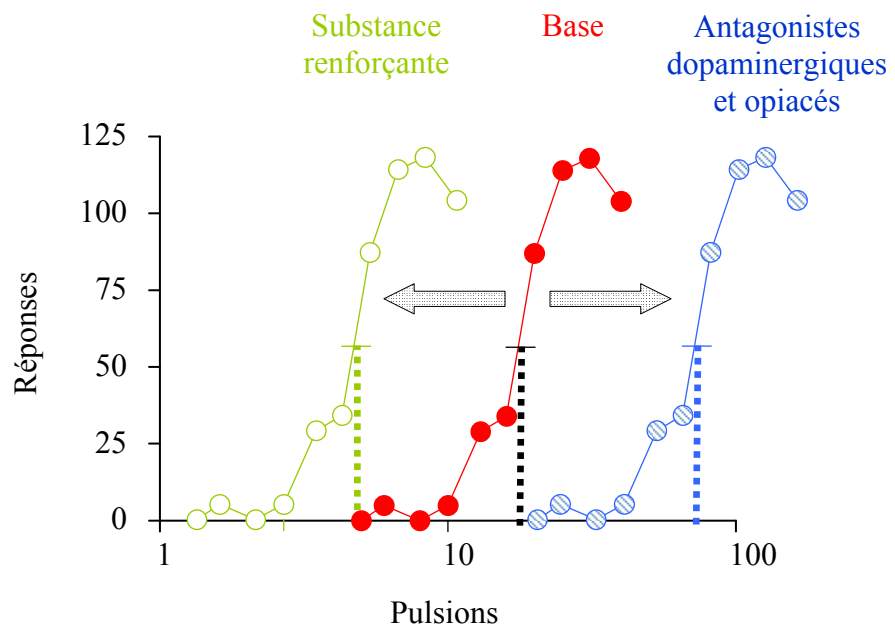


Figure 3 : Nombre de réponses en fonction du nombre de pulsions de stimulation dans le test d'autostimulation intracérébrale.

maximales afin de déduire les changements de l'effet récompensant de la stimulation suivant le traitement avec une drogue. Ceci permet de différencier les changements de récompense des changements de performance à la suite d'un traitement. Miliaressis et ses collègues, en 1986, ont suggéré qu'une diminution de l'effet récompensant de la stimulation produise un déplacement parallèle de la courbe reliant le taux de réponses au nombre de pulsions par salve de stimulation (Miliaressis, Rompre et al. 1986). Autrement dit, une baisse de l'intensité du courant entraîne un déplacement parallèle de la courbe sur l'abscisse, vers des nombres de pulsions plus élevées. Le déplacement se fait vers la droite car la stimulation est moins renforçante pour l'animal qui en a besoin, comme l'illustre la Figure 4. À l'inverse, une élévation de l'effet récompensant de la stimulation résultera en un déplacement parallèle de la courbe reliant le taux de réponses au nombre de pulsions vers des nombres de pulsions plus faibles sur l'axe de stimulation. Le déplacement se fait vers la gauche, parce que la stimulation est plus renforçante pour l'animal qui en a moins besoin (Figure 4). Les drogues d'abus agissent sur le système de récompense et ont la capacité d'augmenter l'efficacité récompensante de la stimulation dans le test d'autostimulation intracérébrale (Wise 1996; Wise 1998). Connaissant les effets de telles drogues sur le comportement d'autostimulation, leur pouvoir récompensant a pu être étudié. De cette façon, l'autostimulation intracérébrale combinée à l'administration de ces drogues a permis d'observer une diminution de récompense (anhédonie) dans des modèles animaux de dépression (Slattery, Markou et al. 2007), de schizophrénie (Le Pen, Gaudet et al. 2002) et de sevrage de drogue (Cryan, Hoyer et al. 2003). Comme notre intérêt se porte sur la dépression, ce test peut être utilisé pour révéler la sensibilité d'un animal face à une drogue d'abus dans un modèle animal



**Figure 4** : Déplacement de la courbe du nombre de réponses en fonction du nombre de pulsions vers la gauche suite à un traitement avec une substance renforçante (ex.: drogue d'abus) ou vers la droite suite à un traitement avec une substance antagoniste dopaminergique ou antagoniste opiacé.

de dépression.

L'amphétamine est une des drogues d'abus les plus utilisées dans les modèles animaux et le mécanisme par lequel elle augmente la récompense est connu. D'abord, l'amphétamine peut se lier au transporteur de la recapture de DA, entraînant une inversion de son mécanisme et par conséquent l'expulsion de DA dans l'espace extracellulaire. De plus, l'amphétamine peut interagir avec les vésicules synaptiques de stockage contenant la DA et favoriser ainsi la libération de la DA. De plus, l'amphétamine pourrait se lier à la monoamine oxydase dans les neurones dopaminergiques, empêchant ainsi la dégradation de la DA intraneuronale. Enfin, l'amphétamine peut induire une libération et inhiber le transporteur de recapture de la NA (Stahl 1996). L'effet de cette drogue sur l'efficacité récompensante de la stimulation représentera une deuxième mesure d'anhédonie chez le rat.

## **1.4 HYPOTHÈSES ET OBJECTIFS DE RECHERCHE**

L'hypothèse principale de notre recherche est que le modèle de BO induirait l'anhédonie chez le rat. Pour répondre à cette hypothèse nous mesurerons l'anhédonie chez le rat bulbectomisé. Parmi les changements induits par la BO, de nombreuses données récentes suggèrent que le circuit de la récompense soit altéré (Lumia, Teicher et al. 1992; Meguid, Gleason et al. 1993; Calcagnetti, Quatrella et al. 1996; Holmes 1999; Stock, Ford et al. 2000; Primeaux, Wilson et al. 2003; Slattery, Markou et al. 2007). Nous définirons donc l'anhédonie comme une réduction de l'efficacité de récompense, que



nous mesurerons avec le test de consommation de sucrose et la technique d'autostimulation intracérébrale.

Notre premier objectif sera de mesurer l'anhédonie chez le rat bulbectomisé par l'évaluation de la consommation d'une solution de sucrose. Une réduction de consommation sera considérée comme une diminution de sensibilité à la récompense chez l'animal, comportement assimilable à l'anhédonie.

Notre second objectif s'attardera à la mesure de l'anhédonie chez le rat bulbectomisé par l'évaluation de l'effet de récompense de l'amphétamine dans le test d'autostimulation intracérébrale combinée à une méthode qui prend en compte le déplacement des courbes le long de l'abscisse. Cette technique est un outil puissant pour caractériser les propriétés de récompense des drogues d'abus (Edmonds and Gallistel 1974; Miliareisis, Rompre et al. 1986). Un effet inverse à la diminution des seuils de récompense est attendu chez les rats bulbectomisés.

Notre troisième objectif tentera de faire le lien entre l'étude comportementale et biochimique de l'anhédonie chez le rat bulbectomisé par l'évaluation de la quantité du facteur de transcription CREB dans le striatum grâce à la technique d'immuno-buvardage de type Western. Cette technique a permis de montrer que l'augmentation de l'activité de la forme phosphorylée de CREB dans le striatum était associée à l'anhédonie (Carlezon, Thome et al. 1998; Pliakas, Carlson et al. 2001; Barrot, Olivier et al. 2002). Une élévation de l'activité de la forme phosphorylée de CREB est donc attendue chez les rats bulbectomisés.

Si la BO est capable d'induire l'anhédonie chez le rat, ce modèle représentera éventuellement un outil clé pour évaluer les effets de drogues antidépressives classiques et de composés potentiellement plus efficaces.

## **2 MATÉRIELS ET MÉTHODES**

### **2.1 SUJETS**

Des rats adultes mâles de souche Sprague Dawley (Charles River, St Constant, Québec) ont été utilisés pour chacune des expériences. Ils ont été logés individuellement dans des cages situées dans une pièce à température et humidité contrôlées, éclairée de 6 h 30 à 18 h 30 et sombre par la suite. Ils ont eu accès à la nourriture et l'eau ad libitum. Les rats sont restés au minimum cinq jours dans l'animalerie après leur arrivée. Toutes les procédures utilisées étaient conformes aux directives du Conseil Canadien de Protection des Animaux (CCPA).

### **2.2 BULBECTOMIE OLFACTIVE**

Les rats ont été anesthésiés à l'isoflurane (3-3,5 %, oxygène : 0,6 L/min) et placés sur un appareil stéréotaxique. Après incision du scalp, le crâne a été mis à découvert, nettoyé et séché. Un rectangle (environ 4 x 3 mm) a été délimité et le crâne foré pour retirer l'os surplombant les bulbes olfactifs, approximativement 6 mm devant le bregma. L'extrémité caudale des bulbes olfactifs a été séparée de la partie rostrale du cortex préfrontal par une micro-incision. Cette transsection à la jonction des deux structures a empêché toute distorsion du cortex préfrontal durant l'élimination des bulbes. Les deux

bulbes olfactifs ont été enlevés par succion et la cavité résultante remplie d'éponge hémostatique stérile. La plaie a été recousue avec du fil de suture stérile. Les rats témoins ont subi une intervention comparable, mais leur crâne a été laissé intact. Après la chirurgie, tous les rats ont été logés individuellement pour un minimum de dix jours de récupération avant toute autre procédure. Au moment du sacrifice, chaque cerveau a été inspecté et les bulbectomies olfactives ont été considérées réussies seulement quand moins de 30 % des bulbes olfactifs était encore en place.

## **2.3 TEST DE CONSOMMATION D'UNE SOLUTION DE SUCROSE (RÉCOMPENSE NATURELLE)**

### **2.3.1 CONSOMMATION DE SUCROSE**

Une procédure laissant aux animaux le choix entre deux bouteilles a été utilisée pour déterminer la consommation de sucrose de base durant deux tests séparés par deux jours et précédant la BO. Durant chaque expérience, deux bouteilles (eau et sucrose concentré à 1 %) ont été présentées aux rats, qui bénéficiaient toujours d'un accès libre à la nourriture, directement dans leur propre cage et durant 24 h. Les tests ont débuté et se sont finis au milieu du cycle lumineux. Ils ont démarré le lundi ou le jeudi de chaque semaine, dix ou quatorze jours après la BO. Des mesures ont été obtenues aux jours 14, 21 et 30 ou aux jours 21 et 28 selon que les tests ont débuté 10 ou 14 jours après la chirurgie. La consommation de la solution a été définie comme la différence dans le

poids des bouteilles avant et après la période de 24 h. Le côté de présentation du sucrose a été contrebalancé entre les rats et entre les tests. Pour chaque animal, la moyenne de la consommation de sucrose (mL/kg) durant les deux tests initiaux (basale) a été utilisée pour assigner les rats à deux groupes : bulbectomisé et témoin. De cette manière, la consommation à travers les groupes a été égalisée au départ. Les tests suivant la chirurgie ont été réalisés de la même façon.

### **2.3.2 POIDS DES ANIMAUX**

Afin de s'assurer que la suppression des bulbes olfactifs n'a pas interféré avec l'alimentation et l'hydratation de l'animal, les rats ont été inspectés visuellement pour rechercher tout signe de déshydratation et pesés régulièrement durant toute la durée des expériences.

### **2.3.3 ACTIVITÉ DANS LE CHAMP OUVERT ILLUMINÉ**

L'activité ambulatoire en champ ouvert semble dépendante de l'illumination de l'aire d'examen, puisque des rats bulbectomisés en champ ouvert non-illuminé ne se déplacent pas de façon significative à l'inverse de rats lésés testés en champ ouvert illuminé (Stockert, Serra et al. 1988). Au trente-huitième jour après la chirurgie, la validité fonctionnelle des lésions a été confirmée par la mesure de l'activité ambulatoire

en champ ouvert illuminé (Song and Leonard 2005). Le plancher du champ ouvert illuminé (83 x 83 cm) a été divisé en seize carrés clairement visibles (20 x 20 cm). L'intérieur des parois a été recouvert de papier d'aluminium et deux ampoules de 60 W ont été placées aux coins diagonalement opposés du champ ouvert pour permettre une illumination intense. Les rats ont été amenés dans la salle de test individuellement, placés dans le même carré du même coin et laissés libres de tout mouvement durant 5 min. L'expérimentateur n'était pas présent dans la chambre pendant le test. L'activité locomotrice a été enregistrée par une camera vidéo installée directement au dessus du champ ouvert illuminé et reliée à un magnétoscope enregistreur pour analyse subséquente. L'activité a été scorée selon le nombre de carrés que le rat pénétrait. L'entrée dans un carré a été comptée uniquement si l'animal avait ses deux pattes avant et au moins la moitié de son corps à l'intérieur du carré.

#### **2.3.4 POIDS DES BULBES OLFACTIFS**

Vingt quatre heures après le test de champ ouvert illuminé, les rats ont été sacrifiés par décapitation sous anesthésie à l'isoflurane. Les cerveaux ont été rapidement prélevés et les bulbes olfactifs (rats témoins) ou le tissu bulbaire olfactif résiduel isolés et pesés.

### 2.3.5 IMMUNOBUVARDAGE DE TYPE WESTERN

La détermination de l'activité de CREB a été réalisée à l'aide d'une méthode précédemment décrite en détail (Lucas, Rymar et al. 2007). Après l'extraction des bulbes olfactifs ou des tissus résiduels, le striatum entier, incluant le striatum ventral, a été disséqué sur glace. Un à 2 mg de tissu mouillé par 100  $\mu$ L ont été homogénéisés en présence d'inhibiteurs de protéases (Lucas, Rymar et al. 2007) puis du triton a été ajouté à la préparation en concentration finale de 1 % (vol/vol). Après agitation à 4°C durant 1 h, la préparation a été centrifugée (4°C, 15 000 g, 25 min) et le culot résultant suspendu dans un tampon d'échantillonnage (Sample buffer), pour obtenir une concentration finale de 20  $\mu$ g de protéines /  $\mu$ L. Les échantillons ont été soniqués puis bouillis durant 5 min avant leur incorporation dans le gel d'électrophorèse Sodium Dodecyl Sulfate - Polyacrylamide Gel Electrophoresis (SDS-PAGE ; 60 V durant 30 min puis 150 V durant 1 h 30 ; Bio-Rad). Les protéines ayant migré ont été transférées du gel vers une membrane de nitrocellulose (250 mA, 110 V durant 2 h ; Bio-Rad) et la forme active de CREB (CREB phosphorylé ; pCREB) a été détectée par l'ajout d'un anticorps monoclonal anti-pCREB (1:1000 ; Cell Signaling Technology) sur les membranes. La détection de CREB total a été réalisée après décapage de la membrane précédente et application d'un anticorps anti-CREB total (1:1000 ; Cell Signaling Technology). Des anticorps secondaires anti-souris (1:5000 ; Sigma) ou anti-lapin (1:5000 ; Amersham) conjugués à la peroxydase de raifort (Horseradish Peroxydase) et des réactifs augmentant la détection de chemoluminescence (NEN Life Science Products) ont été utilisés pour

révéler les protéines immuno-buvardees. Les intensités relatives des bandes apparentes ont été analysées par densitométrie en utilisant MCID (Imaging Research Inc.).

## **2.4 TEST DE CONSOMMATION DE QUININE**

De manière à vérifier que la réduction de la consommation de sucrose chez le groupe de rats bulbectomisés n'était pas due à une interférence avec la fonction gustative induite par la lésion, nous avons mesuré la réactivité gustative des animaux face à la quinine.

Un groupe différent de rats bulbectomisés ( $n = 8$ ) et témoins ( $n = 15$ ) a été utilisé pour cette expérience et la prise de sucrose a été mesurée aux jours 14, 21 et 28 suivant la chirurgie en utilisant la procédure décrite précédemment. Le test de consommation de quinine a été réalisé entre le second et le troisième test de sucrose. Le jour du test (jour 24), deux bouteilles ont été présentées durant 24 h aux rats, l'une contenant une solution de quinine concentrée à 0.002 % et l'autre remplie d'eau. Le côté de présentation de la bouteille de quinine a été contrebalancé entre les rats.



## **2.5 RÉCOMPENSE DE L'AMPHÉTAMINE DANS LE TEST D'AUTOSTIMULATION INTRACÉRÉBRALE**

L'effet récompensant de l'amphétamine a été mesuré par un test d'autostimulation intracérébrale combiné à la méthode de déplacement de la courbe (Miliaressis, Rompre et al. 1986).

### **2.5.1 CHIRURGIE**

Immédiatement après la lésion des bulbes olfactifs, une électrode de stimulation monopolaire a été implantée dans l'hypothalamus latéral, selon les coordonnées stéréotaxiques AP : -2.8, L : +1.8, V : -8.2 par rapport au bregma (Paxinos and Watson 1997). Les électrodes d'acier inoxydable d'un diamètre de 0,25 mm ont été isolées avec de l'Epoxylite, sauf pour la pointe en forme de dôme. Un câble d'acier inoxydable non isolé a été relié à un connecteur Amphénol mâle et enroulé autour de quatre ou cinq vis miniatures qui ont été fixées dans le crâne pour servir d'anode. Le ciment dentaire acrylique a été utilisé pour sécuriser à long terme le montage sur le crâne.

### **2.5.2 APPAREIL**

Les rats ont toujours été testés individuellement dans la même chambre d'expérimentation. Chacune de ces chambres était munie d'un orifice (ouverture de 3 cm) permettant le passage du museau du rongeur et donnant sur une cellule photosensible infrarouge localisée à une profondeur de 1 cm. Chaque passage du museau à travers cette ouverture a déclenché un stimulateur de courant constant (Mundl 1980), livrant une salve de 400 ms contenant des pulsions rectangulaires cathodales de 0,1 ms de durée, selon un programme de renforcement d'intervalle fixe de 1 s. L'intensité du courant a été vérifiée à l'aide d'un oscilloscope, en lisant les variations du voltage à travers une résistance de 1 k $\Omega$  montée en série avec l'électrode.

### **2.5.3 PROCÉDURE**

Sept jours après la chirurgie, les rats ont été entraînés à engager leur museau pour obtenir une stimulation et ont alors été laissés libres de s'auto-stimuler durant trois jours consécutifs aux paramètres de stimulation programmés pour maintenir une réponse constante. Les jours suivants, les courbes décrivant le taux de réponse en fonction du nombre de pulsions dans chaque salve ont été générées, en maintenant l'intensité de stimulation du courant constant et en faisant varier le nombre de pulsions par salve de stimulation. Chaque nombre de pulsions a été testé durant une période d'essai de 45 s, précédée de cinq salves de stimulation non contingentées avec des paramètres identiques

à ceux utilisés durant les essais antérieurs. A la fin, le nombre de pulsions a été réduit d'approximativement  $0,1 \log_{10}$  unités et un nouveau test a débuté, après un intervalle de 25 s. L'expérience s'est poursuivie de cette manière jusqu'à l'extinction de la réponse (deux nombres de pulsions consécutifs générant  $\leq$  cinq réponses). Après l'extinction, le nombre de pulsions a été réajusté au nombre maximal et une nouvelle courbe du taux de réponses en fonction du nombre de pulsions a été générée. Une régression linéaire a été ajustée à la portion ascendante de chaque courbe et à partir de là, le nombre de pulsions nécessaire pour obtenir 50 % du nombre maximal de réponses (seuil de récompense) a été déduit et utilisé comme index de l'efficacité de la récompense. De façon à normaliser l'efficacité de la récompense pour tous les rats, les intensités de courant ont été ajustées individuellement de manière à obtenir des seuils de base d'approximativement 40 Hz.

L'amphétamine augmente l'effet de récompense de la stimulation (diminution des seuils) entraînant un déplacement vers la gauche de la courbe du taux de réponses en fonction du nombre de pulsions (Gallistel and Karras 1984). Au jour 21 suivant la chirurgie, nous avons testé l'effet de l'amphétamine sur la diminution des seuils chez un groupe de rats bulbectomisés et un groupe de rats témoins. Dans un premier temps, quatre seuils de base ont été déterminés, dont le premier n'a pas été inclus dans notre analyse statistique. Les rats bulbectomisés et témoins ont alors reçu une dose intra-péritonéale (i.p.) d'amphétamine (1 mg/kg) ou de solution saline (0,9 %) et ont été immédiatement replacés dans la chambre de test pour déterminer sept seuils additionnels.

#### **2.5.4 HISTOLOGIE**

A la fin de l'expérience d'autostimulation intracérébrale, les rats ont été anesthésiés avec de l'uréthane (1,2 g/kg, i.p.) et le site de stimulation a été marqué par une lésion induite avec un courant anodique direct (100  $\mu$ A, 20 s). Les cerveaux ont été rapidement prélevés et congelés dans l'isopentane, pour être ensuite débités en coupes de 40  $\mu$ m d'épaisseur colorées avec la thionine. L'emplacement des électrodes a été vérifié en microscopie photonique.

### **2.6 ANALYSE STATISTIQUE**

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant Statistica 6.0 (StatSoft, Tulsa, OK). Les données suivantes ont été sujettes à une analyse de variance à deux voies (two-way ANOVA) avec le facteur groupe (bulbectomisés, témoins) comme variable entre les sujets, et le temps ou traitement comme mesure répétée, suivie de tests à posteriori de Tukey (Tukey post-hoc tests) lorsque appropriés : consommation de sucrose, eau et quinine, poids des animaux, activité en champ ouvert illuminé, seuils de récompense et asymptotes. La moyenne totale des seuils a été soumise à une analyse de variance à une voie (one-way ANOVA) suivie des tests à posteriori de Tukey. Le poids des bulbes olfactifs et l'activité moyenne de CREB ont été analysés avec des tests t de Student non pairés.

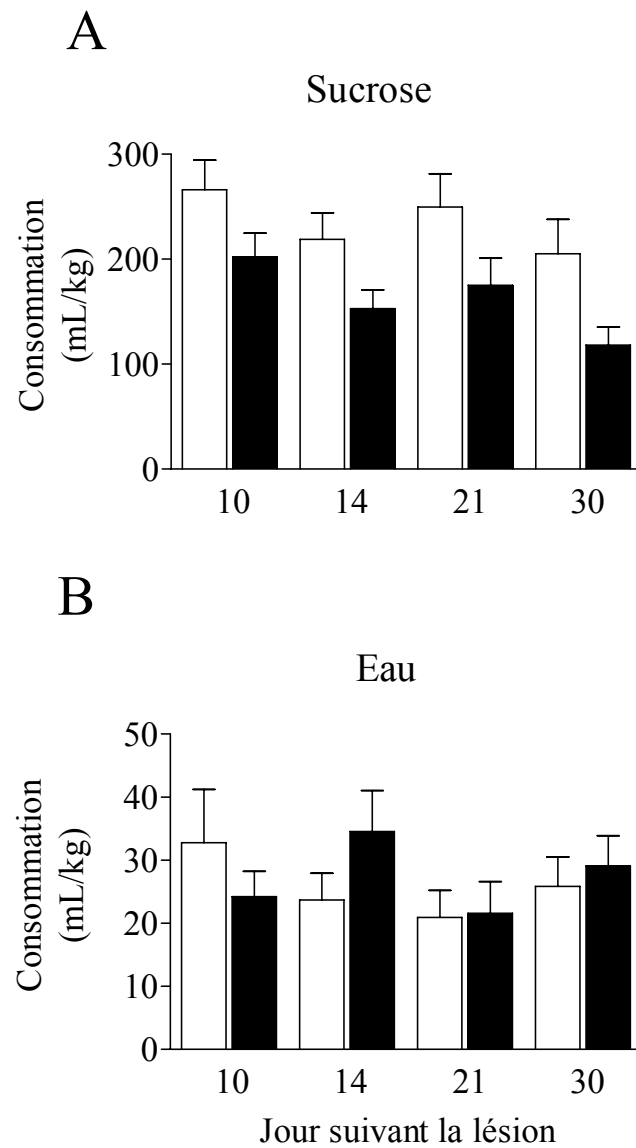
### **3 RÉSULTATS**

Les résultats issus de notre étude ont été obtenus chez des rats bulbectomisés (OBX) et des rats témoins (SHAM). D'abord, nous présenterons les données tirées de la mesure de la récompense face au sucrose puis face à l'amphétamine. Enfin, les résultats permettant de valider la réussite de la chirurgie et l'apparition du syndrome de bulbectomie seront exposés.

#### **3.1 CHANGEMENTS DANS LA RÉCOMPENSE APRÈS LA BULBECTOMIE OLFACTIVE**

##### **3.1.1 RÉCOMPENSE DE SUCROSE**

La BO a entraîné une réduction constante et durable de la consommation de sucrose. La diminution a d'abord été observée 10 jours après la lésion et est restée stable à travers l'expérience comme le montre la Figure 5A. Une analyse ANOVA à deux voies a révélé un effet significatif de groupe ( $F(1,26) = 4,99, p < 0,05$ ) et de temps ( $F(3,78) = 11,32, p < 0,01$ ) mais pas d'interaction groupe-temps ( $F(3,78) = 0,31$ ). La réduction de la consommation de sucrose chez les rats bulbectomisés n'a pas été associée à une diminution de la consommation d'eau telle que le représente la Figure 5B.



**Figure 5** : La bulbectomie olfactive a réduit la consommation d'une solution de sucrose à 1 % (A) mais pas la consommation d'eau (B). Le volume consommé est représenté en mL/kg en fonction des jours après la chirurgie (jour 0). Les rats bulbectomisés sont représentés par les barres hachurées et les animaux témoins par les barres vides. Les barres représentent les moyennes  $\pm$  les erreurs standards ( $n = 14$ ).

### 3.1.2 TEST DE CONSOMMATION DE QUININE

De manière à confirmer que la diminution de la consommation de sucrose chez les rats bulbectomisés n'était pas le résultat d'une perte de la discrimination gustative, nous avons réalisé une mesure de la fonction gustative en évaluant la consommation de quinine, une substance normalement évitée par les rats. Tout d'abord, la prise de sucrose a été déterminée à trois occasions suivant la BO chez un groupe différent de rats. Une réduction durable de la consommation de sucrose s'est à nouveau manifestée et dans le cas présent, s'est étendue de 14 à 28 jours après la lésion comme le montre la Figure 6A. Malgré la réduction évidente de la consommation de sucrose chez les rats lésés, la différence entre les témoins et les bulbectomisés n'a pas atteint la significativité statistique (effet de groupe :  $F(1,21) = 4,11$ ,  $p = 0,055$ , pas d'effet de temps ni d'interaction groupe-temps). Lors du test de quinine au jour 24 après la lésion, les rats bulbectomisés et les rats témoins ont discriminé de la même façon l'eau et la quinine, ce qui a été confirmé par une analyse ANOVA à deux voies, laquelle n'a pas réussi à détecter une différence potentielle dans la réactivité au goût. Ces deux groupes de rats ont bu moins de la solution de quinine à 0,002 % que d'eau ( $F(1,21) = 2,77$ ,  $p < 0,01$ ), et aucune différence n'a été observée entre les groupes ( $F(1,21) = 0,06$ ,  $p = 0,81$ ), ni une interaction groupe-temps ( $F(1,21) = 2,77$ ), tel qu'illustré par la Figure 6B. Tous les aspects de la procédure ont été les mêmes que ceux utilisés pour les tests de consommation de sucrose.

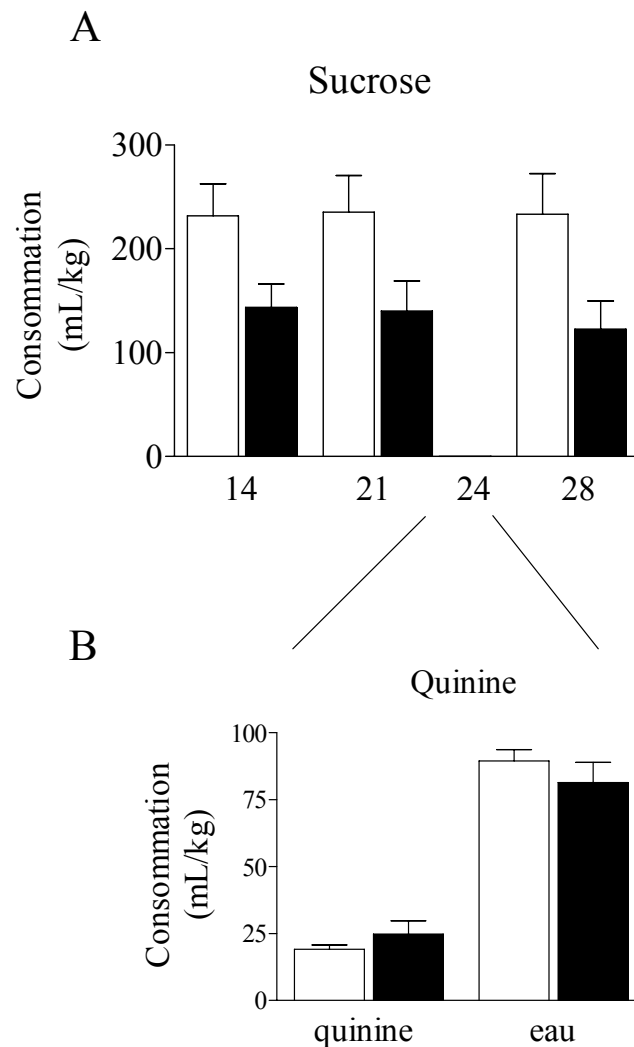
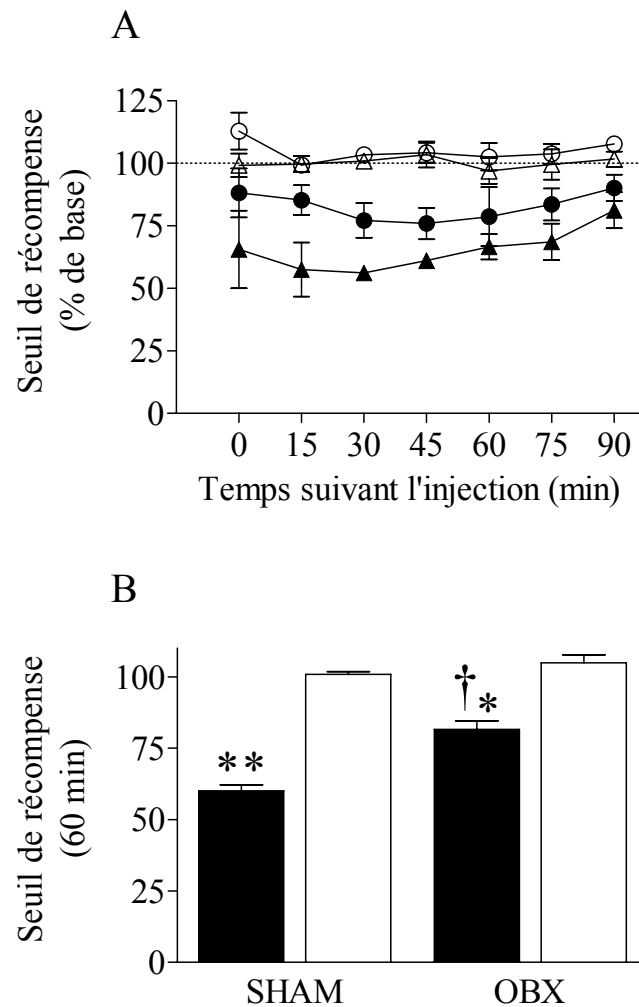


Figure 6 : La réduction de la consommation de sucrose n'a pas été associée à une atténuation de la discrimination gustative. (A) Malgré la réduction évidente et durable de la consommation de sucrose chez les rats lésés, la différence entre les groupes n'a pas réussi à atteindre la significativité statistique. (B) Les rats bulbectomisés et les rats témoins ont discriminé de la même façon l'eau et la quinine. Le volume consommé est représenté en mL/kg en fonction des tests après la chirurgie (jour 0). Les rats bulbectomisés sont représentés par les barres hachurées ( $n = 8$ ) et les animaux témoins par les barres vides ( $n = 15$ ). Les barres représentent les moyennes  $\pm$  les erreurs standards.



### 3.1.3 RÉCOMPENSE DE L'AMPHÉTAMINE

La deuxième mesure de récompense réalisée au sein du modèle de BO a consisté à mesurer l'effet récompensant de l'amphétamine, une drogue d'abus, dans le test d'autostimulation intracérébrale. Le test s'est basé sur la détermination de quatre seuils de base (quatre courbes de réponses en fonction du nombre de pulsions), puis sur l'injection i.p. de 1 mg/kg d'amphétamine, suivie de l'enregistrement de sept seuils supplémentaires. Chacun des quatre groupes a été testé avec seulement un traitement (OBX + amphétamine,  $n = 5$ ; OBX + saline,  $n = 5$ ; SHAM + amphétamine,  $n = 4$ ; SHAM + saline,  $n = 5$ ). La BO a atténué la diminution des seuils de récompense engendrée par l'amphétamine comme le démontre la Figure 7A. Bien que la durée de l'effet de l'amphétamine sur les seuils ait été similaire chez les groupes bulbectomisé et témoin, l'ampleur de l'effet a été réduite chez les rats bulbectomisés. L'analyse de variance a révélé un effet significatif de groupe ( $F(3,15) = 19,32$ ,  $p < 0,01$ ) mais pas de temps ( $F(6,90) = 0,76$ ), ni d'interaction groupe-temps ( $F(18,90) = 0,82$ ). Ensuite, les différences entre les groupes ont été analysées en calculant la moyenne des seuils durant la première heure, temps correspondant à l'effet maximal de l'amphétamine. Même si l'amphétamine a réduit les seuils pour les deux groupes (par rapport aux tests avec la solution saline), l'effet a été significativement réduit chez les rats lésés comme le montre la Figure 7B. Ceci a été confirmé par une analyse ANOVA à une voie, montrant une différence significative de groupe ( $F(3,15) = 17,32$ ,  $p < 0,01$ ), et par des tests de Tukey à posteriori révélant que l'amphétamine a eu un effet significativement plus petit sur les seuils des



**Figure 7** : La bulbectomie olfactive a atténué l'effet récompensant de l'amphétamine dans le test d'autostimulation intracérébrale. (A) Effet de 1 mg/kg (ip) d'amphétamine (symboles pleins) et de la solution saline (symboles vides) sur les seuils de récompense, chez des rats bulbectomisés (cercles) et témoins (triangles). Les seuils (moyennes  $\pm$  les erreurs standards) sont exprimés en pourcentage des valeurs de base de pré-injection. (B) Effet de la récompense de l'amphétamine durant la première heure suivant l'injection. L'effet a été significativement réduit chez les rats lésés (\* $p < 0,05$  vs contrôle saline, \*\* $p < 0,001$  vs contrôle saline, † $p < 0,05$  vs SHAM + amphétamine). Les barres pleines (SHAM :  $n = 4$  ; OBX :  $n = 5$ ) représentent la présence d'amphétamine et les barres vides celle de la saline (SHAM :  $n = 5$  ; OBX :  $n = 5$ ). Les barres représentent les moyennes des seuils  $\pm$  les erreurs standards.

rats bulbectomisés comparativement aux témoins ( $p < 0,05$ ).

Les graphiques présentés sur la Figure 8 décrivent le taux de réponse en fonction du nombre de pulsions par salve chez quatre rats représentatifs, deux rats témoins (A,B) et deux rats bulbectomisés (C,D), par suite de l'injection d'amphétamine. L'observation des graphiques montre que les déplacements des courbes vers la gauche après administration d'amphétamine n'ont pas été accompagnés de changement significatif de la pente et ont été nettement plus forts chez les rats témoins. Les déplacements vers la gauche des courbes n'ont pas été accompagnés par des altérations significatives des taux de réponses maximum, tel qu'illustré dans les Figures 8 et 9. L'analyse des asymptotes par une ANOVA à deux voies a révélé un effet significatif de temps ( $F(6,90) = 4,71, p < 0,01$ ) mais pas un effet de groupe ( $F(3,15) = 2,36$ ) ni d'interaction groupe-temps ( $F(18,90) = 1,09$ ).

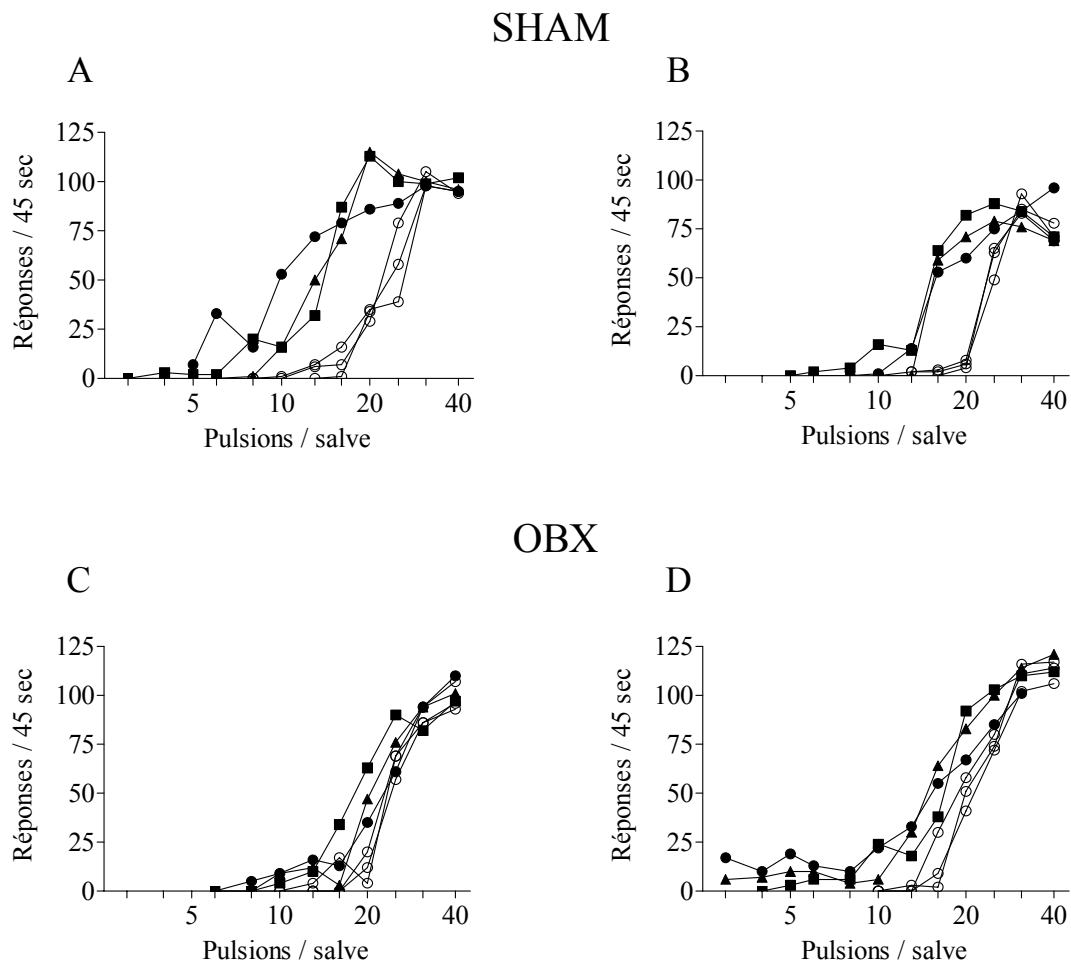
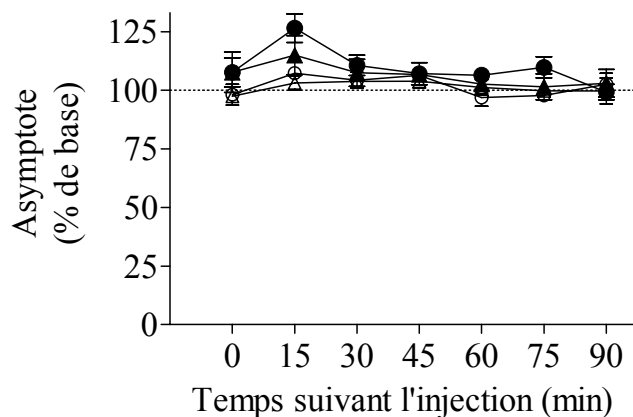


Figure 8 : L'amphétamine (1 mg/kg, i.p.) a produit un déplacement latéral plus large dans la courbe de réponses en fonction du nombre de pulsions chez les rats témoins (A, B) comparativement aux rats bulbectomisés (C, D). Chaque graphique montre à la fois des courbes déterminées dans des conditions basales (symboles vides) et 15 min (cercles pleins), 30 min (triangles pleins) et 45 min (carrés pleins) après le traitement avec l'amphétamine (courbes 2, 3 et 4 après injection).



**Figure 9** : Effet de 1 mg/kg (ip) d'amphétamine (symboles pleins) et de la solution saline (symboles vides) sur les taux de réponse asymptotique, chez les rats bulbectomisés (cercles pleins :  $n = 5$  ; cercles vides :  $n = 5$ ) et les rats témoins (triangles pleins :  $n = 4$  ; triangles vides :  $n = 5$ ). La BO n'a pas altéré l'effet de l'amphétamine sur les taux de réponse. Les taux de réponse (moyennes  $\pm$  les erreurs standards) sont exprimés en pourcentage des valeurs de base précédant l'injection.

## **3.2 VALIDATION DU MODÈLE DE BULBECTOMIE OLFACTIVE**

### **3.2.1 ACTIVITÉ DANS LE CHAMP OUVERT ILLUMINÉ**

Une des mesures caractéristiques du modèle de BO est l'activité locomotrice en champ ouvert illuminé, et les données issues de ce test permettent de valider la réussite de la chirurgie. L'activité locomotrice a pu être comptabilisée en termes de carrés franchis par le rat qui quadrillaient le sol du champ ouvert illuminé. L'activité locomotrice en champ ouvert illuminé a été enregistrée dans le premier groupe de rats, une semaine après l'accomplissement de l'expérience de sucrose (jour 38 après lésion), tel que représentée sur la Figure 10. Une analyse ANOVA à deux voies a révélé un effet significatif de temps ( $F(4,100) = 2,74, p < 0,05$ ) et une interaction groupe-temps ( $F(4,100) = 2,45, p = 0,05$ ). Des tests de Tuckey a posteriori ont indiqué une activité significativement plus importante des rats bulbectomisés durant la première minute ( $p < 0,05$ ).

### **3.2.2 POIDS DES ANIMAUX ET DU TISSU DES BULBES RÉSIDUELS**

Pour confirmer que la diminution de la consommation de sucrose chez les rats lésés par rapport aux témoins n'était due à une différence de poids entre les deux groupes de rats nous avons évalué le poids des animaux à plusieurs reprises au cours de l'expérience. La réduction de la consommation de sucrose chez les rats lésés ( $n = 14$ ) par

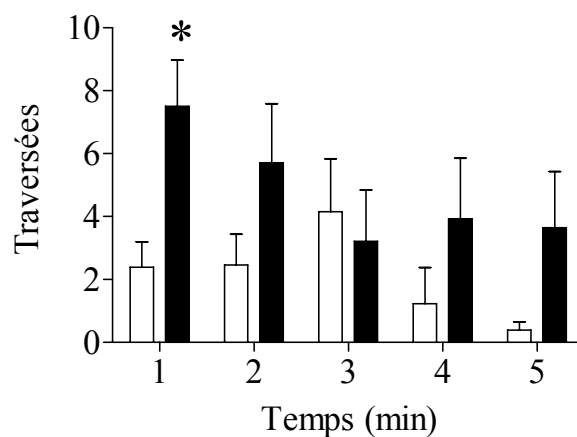


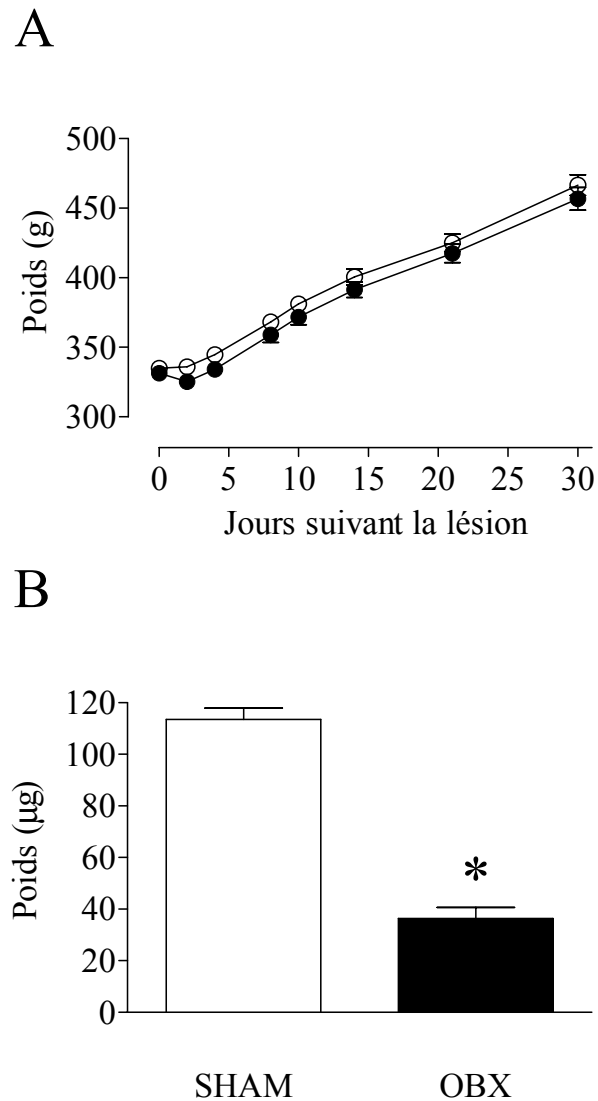
Figure 10 : La bulbectomie olfactive a augmenté l'activité locomotrice spontanée dans le champ ouvert illuminé. Les rats bulbectomisés (barres hachurées,  $n = 14$ ) ont franchi plus de carrés durant la première minute des 5 minutes de test par rapport aux rats témoins (barres vides,  $n = 13$ ). Les barres représentent les moyennes  $\pm$  les erreurs standards (test de Tuckey à posteriori, \*  $p < 0,05$ ).

rapport aux rats témoins ( $n = 14$ ) n'a pas été associée à des différences de poids ( $F(1,26) = 1,59$ ) ni du taux de gain de poids (temps:  $F(7,182) = 760,7$ ,  $p < 0,01$ ; groupe-temps:  $F(7,182) = 0,47$ ,  $p = 0,85$ ), tel qu'illustré par la Figure 11A. De plus, immédiatement après la décapitation, les cerveaux ont été récupérés puis les bulbes olfactifs des rats témoins ( $n = 11$ ) et le tissu des bulbes olfactifs résiduels des rats bulbectomisés ( $n = 14$ ) ont été disséqués et pesés. Ces mesures ont permis de confirmer la réduction significative du tissu bulbaire olfactif résiduel chez les rats lésés (OBX:  $36,39 \mu\text{g} \pm 4,29$ , SHAM:  $113,6 \mu\text{g} \pm 4,33$ ;  $t(23) = 12,50$ ,  $p < 0,01$ ) comme le représente la Figure 11B. Les bulbes olfactifs de trois rats témoins ont été perdus lors de l'extraction.

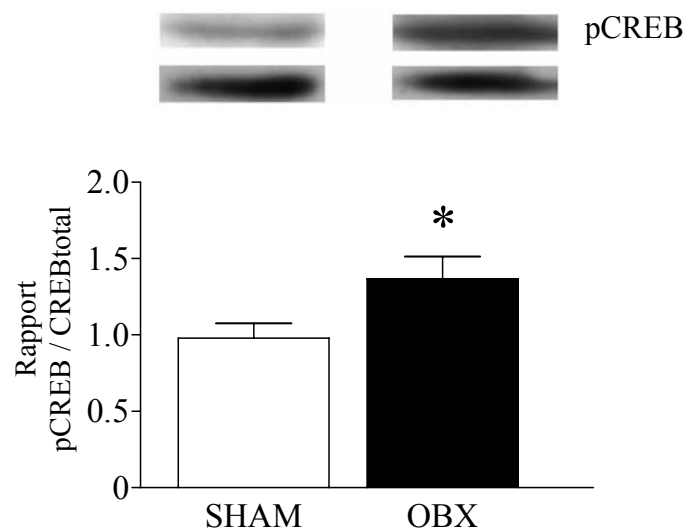
### 3.2.3 MESURE BIOCHIMIQUE DU FACTEUR DE TRANSCRIPTION CREB

La récupération des cerveaux après décapitation des animaux a permis de mesurer l'activité du facteur de transcription CREB dans le striatum, par immuno-buvardage de type Western. La comparaison du rapport de pCREB/CREBtotal obtenus chez les rats bulbectomisés et témoins a révélé une augmentation plus importante de pCREB chez les rats lésés, comme le montre la Figure 12 (OBX:  $1,37 \pm 0,15$ , SHAM:  $0,98 \pm 0,10$ ;  $t(24) = 2,22$ ,  $p < 0,05$ ).





**Figure 11** : Effets de la bulbectomie olfactive sur le poids des animaux et le poids des bulbes résiduels. (A) La bulbectomie olfactive n'a pas altéré significativement le poids des rats bulbectomisés (cercles pleins) et des témoins (cercles vides) et, par suite de la chirurgie, les deux groupes ont gagné du poids au même rythme ( $n = 14$ ). Les symboles représentent les moyennes  $\pm$  les erreurs standards. Dans le cas où les barres d'erreurs ne se voient pas, cela signifie qu'elles sont plus petites que le rayon du symbole. (B) Poids des bulbes olfactifs (barres vides,  $n = 11$ ) et des tissus résiduels olfactifs (barres hachurées,  $n = 14$ ) chez les deux groupes de rats. Les barres représentent les moyennes  $\pm$  les erreurs standards (test t de Student,  $p < 0,01$ ).



**Figure 12** : La quantité relative de la forme active (phosphorylée ; pCREB) de CREB est plus élevée chez les rats bulbectomisés (barre hachurée,  $n = 13$ ) que les rats témoins (barre vide,  $n = 13$ ). Cette quantité a été estimée à partir du ratio entre pCREB et CREB total. Les résultats représentent les moyennes  $\pm$  les erreurs standards (test t de Student,  $p < 0,05$ ). Les fenêtres rectangulaires montrent des échantillons représentatifs de l'immunoréactivité de pCREB et de CREB total de chacun des deux groupes. Les échantillons représentés ici ont été obtenus à partir du même immuno-buvardage et ont été regroupés de façon à supprimer les marqueurs de poids moléculaire. Les bandes ont été détectées à  $\cong 46$  kDa.

## **4 DISCUSSION**

Le but de notre étude était d'étudier les changements de comportement de récompense induits par la suppression des bulbes olfactifs chez le rat, un modèle animal de dépression bien établi. Pour ce faire, nous avons utilisé deux mesures différentes de la récompense, la consommation d'une solution de sucrose et la réponse à l'effet renforçant de l'amphétamine dans le test d'autostimulation intracérébrale. La réduction de l'effet de la récompense a servi d'indice pour évaluer la présence et l'ampleur de l'anhédonie, qui est un symptôme cardinal de la dépression clinique.

### **4.1 VALIDATION DU TEST DE SUCROSE ET DE LA BULBECTOMIE OLFACTIVE**

Nous avons réalisé des mesures additionnelles afin de montrer que la réduction de la consommation du sucrose représentait une anhédonie. Premièrement, la prise de sucrose n'a pas été accompagnée de changements dans la consommation d'eau, confirmant que la baisse n'était pas due à un déclin généralisé de l'hydratation chez les rats bulbectomisés. Deuxièmement, nous n'avons pas trouvé de différence entre le poids des animaux des deux groupes, confirmant que la baisse de la consommation de sucrose n'était pas due à une différence dans le besoin corporel d'hydratation. Enfin, la réactivité au goût n'est pas apparue différente entre les deux groupes lors du test avec une solution

amère de quinine, montrant que la diminution de la consommation de sucrose n'était pas due à une perte de discrimination du goût résultant de l'anosmie entraînée par la lésion. Ces données nous ont permis de montrer que la diminution de la consommation de sucrose n'était pas reliée à des facteurs non-spécifiques mais plutôt à l'anhédonie.

Pour ce qui est de l'augmentation de l'activité locomotrice en champ ouvert illuminé, il s'agit d'une des plus anciennes mesures largement utilisée et acceptée comme indice de la présence d'un comportement anormal chez l'animal bulbectomisé (Ueki, Nurimoto et al. 1972; Burge and Edwards 1976; van Riezen and Leonard 1990; Song and Leonard 2005). Les résultats obtenus dans ce test ont confirmé une élévation d'activité locomotrice spontanée chez les rats lésés, en accord avec les résultats de la littérature (Cryan, McGrath et al. 1998; Mar, Spreekmeester et al. 2000; Breuer, Groenink et al. 2007; Primeaux, Barnes et al. 2007). Cette hyperactivité ne semble associée à la perte de l'odorat, puisque l'induction périphérique de l'anosmie par le sulfate de zinc n'affecte pas le comportement dans le champ ouvert (Sieck and Baumbach 1974). Elle paraît cependant dépendante de l'illumination du champ ouvert, puisque les rats bulbectomisés ne se déplacent pas de façon significative en champ ouvert non illuminé (Stockert, Serra et al. 1988). La mesure d'activité locomotrice révèle donc un comportement caractéristique de la BO et valide ainsi l'efficacité de la lésion.

Mentionnons aussi que l'évaluation du poids du tissu des bulbes olfactifs résiduels est venu confirmer matériellement l'efficacité de la lésion. La BO a entraîné la diminution de près de 70 % du poids de la structure olfactive constituée par les bulbes. Nous avons donc obtenu une validation comportementale ainsi qu'une validation anatomique de la BO au cours de notre étude.

## **4.2 EFFETS DE LA BULBECTOMIE OLFACTIVE SUR LA FONCTION DE RÉCOMPENSE**

### **4.2.1 DIMINUTION DE LA RÉCOMPENSE FACE À UN STIMULUS NATUREL**

Dans un premier temps, les effets de la BO sur la récompense ont été évalués par la mesure de la consommation d'une solution de sucrose. Les résultats ont montré une réduction stable et durable de la consommation de sucrose chez les rats bulbectomisés et cet effet a été observé jusqu'à un mois après la lésion. De plus, cette réduction de la consommation de sucrose a été remarquée dans des conditions similaires avec deux lots d'animaux. La réduction de consommation de sucrose dans ces deux groupes suggère que la BO induit l'anhédonie.

Quelques études ont tenté de mesurer l'anhédonie chez le rat lésé en utilisant pour la plupart le test de consommation de sucrose avec des solutions concentrées à 1 % ou 1,5 %. La mesure réalisée a été une évaluation de la prise de sucrose (mL ou mL/kg) ou de la préférence envers le sucrose. Ces études ont obtenu des résultats similaires aux nôtres chez des rats mâles bulbectomisés (Primeaux, Wilson et al. 2003; Chambliss, Van Hoomissen et al. 2004), chez des femelles lésées (Stock, Ford et al. 2000) ou encore au sein d'autres modèles animaux de dépression tel que le stress chronique modéré (Lucas, Rymar et al. 2007; Henningsen, Andreassen et al. 2008). Étant donné que la réduction de la consommation de sucrose est communément utilisée comme mesure valide de l'anhédonie (Willner, Towell et al. 1987; Muscat and Willner 1989; Papp, Willner et al.

1991; Chambliss, Van Hoomissen et al. 2004; Gourley, Kiraly et al. 2008; Wang, Zhang et al. 2008; Wann, Bah et al. 2008), nous possédons une première mesure fiable pour valider l'apparition d'anhédonie chez le rat bulbectomisé.

#### **4.2.2 DIMINUTION DE LA SENSIBILITÉ DE LA RÉCOMPENSE FACE À UNE DROGUE D'ABUS**

L'utilisation de l'autostimulation intracérébrale nous a permis d'évaluer les effets de la BO sur la récompense en mesurant la sensibilité des rats face à l'amphétamine. L'autostimulation intracérébrale permet l'activation directe du circuit de récompense et nous a servi à montrer que la BO modère l'effet renforçant de l'amphétamine. Bien que l'amphétamine ait réduit les seuils de récompense (augmentation de la récompense) chez les rats bulbectomisés et témoins, cet effet a été significativement atténué chez les rats lésés. Ainsi, l'amphétamine a augmenté l'efficacité récompensante de la stimulation de 40 % chez les rats témoins mais uniquement de 20 % chez les rats bulbectomisés. L'atténuation de la réponse a été évidente trois semaines après la lésion et n'a pas été associée à une réduction des taux de réponses, tout en étant présente chez chacun des rats testés. Sachant que la variation des seuils de récompense dans le test d'autostimulation intracérébrale a été validée comme mesure de récompense (Miliaressis, Rompre et al. 1986; Wise 1996), cette étude vient confirmer la présence d'anhédonie.

Ces données concernant la mesure de l'anhédonie sous l'influence d'une drogue d'abus sont en accord avec les résultats d'études précédentes, qui montraient une

réduction de préférence locative conditionnée pour la cocaïne, par suite de la BO (Calcagnetti, Quatrella et al. 1996). Par contre, une autre étude chez le rat bulbectomisé a obtenu des résultats inconsistants avec les nôtres, dans le test d'autoadministration (Holmes, Masini et al. 2002). Effectivement, Holmes et ses collègues ont rapporté que des rats lésés apprenaient à s'auto-administrer une dose d'amphétamine plus rapidement et prenaient plus de drogues que des rats témoins. Les auteurs ont interprété ces faits comme une indication d'une augmentation de la récompense après la BO. Ces données sont en opposition à celles issues de l'autostimulation intracérébrale, qui indiquent une réduction de la récompense après la BO. Une explication possible est que le test d'autoadministration présente une sensibilité plus importante à certains facteurs qui se développent après la BO, facteurs non détectés par les tests de sucrose, de préférence locative conditionnée et d'autostimulation intracérébrale. Une étude récente n'a pas réussi à détecter un effet de la BO sur la modification des seuils d'autostimulation par l'administration de cocaïne (Slattery, Markou et al. 2007). Des différences dans le protocole du test d'autostimulation intracérébrale pourraient expliquer ces résultats notamment. Cependant, l'étude citée a montré une augmentation temporaire des seuils (réduction de la récompense) immédiatement après la BO. On peut alors penser que les effets observés ne sont pas dus aux conséquences neurochimiques et comportementales résultant de la BO, mais résultent plutôt d'un œdème ou d'une altération des tissus cérébraux durant l'ablation des bulbes olfactifs, laquelle a été réalisée après la stabilisation des seuils. Dans notre expérience, nous avons choisi de supprimer les bulbes en même temps que l'implantation de l'électrode de stimulation, afin d'éviter la manipulation du cerveau après la stabilisation des seuils. Ceci permettait aussi de

s'assurer que tous les animaux possèdent les mêmes valeurs de seuil au moment de l'administration d'amphétamine.

Dans l'ensemble, les mesures de consommation de sucrose et d'autostimulation intracérébrale en présence d'amphétamine chez le rat montrent que la récompense est altérée de façon importante par la BO. Depuis quelques années, la littérature a fourni différentes données concernant l'induction de l'anhédonie chez l'animal et sa mesure dans le modèle de BO ou dans d'autres modèles de dépression. Notre étude apporte deux types de mesures qui convergent vers le même résultat. Nous avons voulu nous adapter au contexte de la découverte de l'effet de nouveaux ADs. Ainsi, le modèle animal de BO induit un état d'anhédonie qui est mesurable à long terme. Le test de consommation de sucrose s'étale sur une période de 28 jours suivant la chirurgie et la réponse à l'effet renforçant de l'amphétamine dans le test d'autostimulation intracérébrale a été enregistrée au jour 21. Ces temps de mesure laissent la possibilité d'enregistrer l'effet d'ADs traditionnels qui n'agissent qu'au bout de quelques semaines lorsqu'ils sont administrés dans des modèles animaux de dépression ou prescrits chez les patients dépressifs (Vetulani and Sulser 1975; Briley and Moret 1993).

Dans le but d'évaluer le potentiel antidépresseur de nouveaux composés et d'enregistrer leur réponse au sein d'un modèle animal, il est nécessaire d'obtenir en parallèle des informations sur l'effet des ADs classiques tels que les ATCs les IMAOs ou les ISRSs dans le même modèle. De cette façon, il est possible de comparer des composés récemment découverts aux drogues plus traditionnelles. Certaines mesures antérieures de l'anhédonie chez le rat bulbectomisé, par le test de consommation de sucrose, a été obtenue lors d'un test unique ou encore durant une période inférieure à une



semaine après la lésion (Primeaux, Wilson et al. 2003; Chambliss, Van Hoomissen et al. 2004). Ces dernières expérimentations ne permettent pas d'observer l'effet d'un traitement chronique, donc de pouvoir établir un parallèle entre l'effet d'un AD classique et celui d'un AD novateur. De plus, la répétition des tests (un chaque semaine) offre la possibilité d'évaluer la période à laquelle l'action du traitement débute. Ainsi, la latence thérapeutique d'un composé traditionnel pourra être comparée à celle d'une drogue nouvelle, supposément plus rapide d'action.

Dans le passé, une seule étude, réalisée chez des rates femelles bulbectomisées, avait démontré une diminution stable et durable de la consommation de sucrose, qui n'était pas retrouvé chez les rats lésés mâles (Stock, Ford et al. 2000). Enfin, certaines études ont pu réaliser une évaluation de la consommation de sucrose sur plusieurs semaines dans le modèle de stress chronique modéré (Lucas, Rymar et al. 2007; Henningsen, Andreasen et al. 2008). La diminution de la consommation de sucrose chez les rats exposés au stress a été conséquente, même si le déroulement du protocole était contestable. En effet, les rats ont été privés de nourriture et d'eau 18 h avant l'exposition de 1 h à une bouteille de sucrose. Or, la consommation d'une solution sucrée, dans des conditions de jeûne, pourrait éventuellement traduire un besoin de survie plutôt que le choix d'une récompense. Notre protocole ne soumet les rats ni à une privation de nourriture ni à une privation d'eau, ni avant, ni pendant et ni après l'expérience. Notre étude remplit donc la condition d'entraîner un phénotype d'intérêt à long terme, permettant d'effectuer un parallèle direct entre l'effet d'ADs classiques administrés chroniquement chez les patients dépressifs et d'ADs novateurs.

### 4.2.3 CORRÉLATION BIOCHIMIQUE

Nous avons établi une corrélation biochimique permettant d'appuyer les résultats obtenus avec les mesures comportementales de la consommation de sucrose. La mesure du facteur de transcription CREB dans le striatum grâce à la technique d'immunobuvardage de type Western, a montré que la quantité relative de pCREB était significativement plus élevée chez les rats bulbectomisés. Or, l'augmentation de l'activité de pCREB dans le striatum a été associée à l'anhédonie (Carlezon, Thome et al. 1998; Pliakas, Carlson et al. 2001; Barrot, Olivier et al. 2002). Plus précisément, le striatum ventral interviendrait dans les mécanismes régissant les symptômes d'anhédonie et de réduction d'énergie ou de motivation, qui sont fréquemment associés à la dépression. Par conséquent, cette région pourrait être considérée comme un site potentiel pour l'étude de la pathophysiologie de cette maladie (Pliakas, Carlson et al. 2001; Nestler, Barrot et al. 2002).

Le striatum est reconnu comme site impliqué dans les mécanismes de récompense et l'augmentation de pCREB dans cette région, chez le rat développant l'anhédonie, laisse présager un rôle de pCREB dans les mécanismes de récompense. Par exemple, des études ont employé une technique de transfert de gène viral pour surexprimer expérimentalement le facteur de transcription CREB dans le noyau accumbens du striatum ventral. Les résultats ont montré que l'augmentation de l'activité de pCREB dans cette région était associée à une réduction de la récompense de sucrose, de la morphine et de la cocaïne (Carlezon, Thome et al. 1998; Barrot, Olivier et al. 2002), à

une augmentation de l'immobilité dans le test de nage forcée (Pliakas, Carlson et al. 2001), ainsi qu'à une augmentation de l'activité dans le test de champ ouvert illuminé (Barrot, Olivier et al. 2002). De plus, il a été rapporté que l'augmentation de pCREB dans le noyau accumbens du striatum ventral de rats diminuait les réponses à la récompense de drogues d'abus, tandis que la réduction de pCREB avait l'effet opposé (Carlezon, Thome et al. 1998; Pliakas, Carlson et al. 2001). Ainsi, l'élévation de pCREB dans le noyau accumbens pourrait produire un phénotype dépressif dans les modèles animaux de dépression (Shirayama and Chaki 2006).

Au plan clinique, une étude de cerveaux post-mortem a révélé des concentrations du facteur de transcription CREB plus faibles dans le cortex temporal de patients dépressifs non traités que dans celui de témoins, tandis que ces concentrations ne différaient pas entre des patients dépressifs traités avec des ADs et des témoins (Dowlatsahi, MacQueen et al. 1998). Dans la même étude, les concentrations du facteur de transcription CREB du cortex temporal sont apparues plus élevées chez des patients dépressifs traités avec des ADs que chez des patients dépressifs non traités. D'après une étude sur des cerveaux post-mortem de patients dépressifs, l'atrophie cérébrale observée dans la dépression affecterait les niveaux de CREB et sa phosphorylation (Laifenfeld, Karry et al. 2004).

De plus, il est connu que les variations de pCREB peuvent être associées à une activité dépressive ou antidépressive en fonction de la région cérébrale affectée chez l'animal de laboratoire (Carlezon, Duman et al. 2005). Par exemple, dans l'hippocampe, l'augmentation de pCREB semble être reliée aux effets antidépresseurs tandis qu'une élévation dans le striatum serait reliée à des effets dépresseurs (Nibuya, Nestler et al.

1996; Barrot, Olivier et al. 2002; Newton, Thome et al. 2002; Carlezon, Duman et al. 2005).

La majorité des études précliniques ont tenté d'évaluer le rôle de CREB dans l'hippocampe de modèles animaux de dépression, en sous-estimant le rôle potentiel d'autres structures. Pourtant, il apparaît intéressant d'impliquer le striatum dans l'étude des mécanismes de la dépression ou d'action des ADs, de la même façon que l'hippocampe. Des données suggèrent que l'augmentation de pCREB dans l'hippocampe produit des effets antidépresseurs qui sont corrélés avec l'expression de facteurs de croissance tel que BDNF. D'autres résultats tendent à montrer que l'augmentation de la forme active de CREB dans le striatum ventral entraîne une élévation de la stimulation des récepteurs kapa opioïdes par la dynorphine, dont la synthèse est dépendante de CREB (Nibuya, Nestler et al. 1996; Carlezon, Duman et al. 2005; Shirayama and Chaki 2006). Dans une perspective d'avancement vers la découverte de mécanismes sous-jacents à la dépression, quelques études plus récentes et plus ambitieuses tentent d'explorer le rôle du facteur CREB dans le striatum. C'est en suivant ce chemin que notre étude propose une corrélation biochimique au sein d'une structure importante pour l'effet de la récompense, le striatum. Nos données concordent avec les résultats retrouvés dans la littérature et viennent appuyer les découvertes comportementales concernant l'apparition de l'anhédonie après la BO. Pour ce qui est de la dépression, il sera important de résoudre le paradoxe de l'effet contraire de la BO sur la quantité de pCREB dans l'hippocampe et le striatum. L'élévation de pCREB dans une région et sa réduction dans une autre pourrait interférer avec l'efficacité potentielle de composés thérapeutiques agissant globalement sur la fonction de CREB.

Finalement, tout en confirmant certaines données de la littérature, notre étude se démarque par son aptitude à proposer un modèle entraînant des conséquences comportementales mesurables de façon fiable et reproductible chez l'animal et en appuyant simultanément ces données par des preuves biochimiques. De plus, tous nos résultats convergent vers l'idée que la bulbectomie induit l'anhédonie rencontrée dans les cas de dépression clinique. De façon importante, nous constatons que le comportement induit persiste pour un minimum de quatre semaines, ce qui permettra l'application de traitements prolongés aussi bien que de traitement plus rapides, en vue de comparer l'efficacité de nouveaux médicaments à celle des ADs classiques. Le modèle animal de BO se présente aussi comme un outil précieux pour l'étude des mécanismes de la récompense.

### **4.3 LIMITES DE L'ÉTUDE**

Nous avons choisi d'étudier l'anhédonie qui est un symptôme cardinal de la dépression (American-Psychiatric-Association 1994). Cependant, l'anhédonie est également retrouvée dans d'autres désordres psychiatriques, comme la schizophrénie où ce symptôme est considéré comme un des symptômes négatifs les plus observés (Andreasen and Olsen 1982; Blanchard and Cohen 2006), ou la toxicomanie (Ahmed and Koob 1998; Koob and Le Moal 2001). Il devient aussi de plus en plus clair que l'anhédonie est présente dans d'autres désordres et comportements dysfonctionnels, comme la maladie de Parkinson (Isella, Iurlaro et al. 2003), la suralimentation (Davis and

Woodside 2002) et les comportements à risques en général (Franken, Van Strien et al. 2006). Dans la dépression, l'anhédonie est considérée comme un symptôme cardinal, mais n'est pas retrouvée chez tous les dépressifs (Silverstone 1991; Sobin and Sackeim 1997). Par conséquent, la modélisation d'un seul symptôme représente une limitation et il se pourrait qu'une drogue agissant sur l'anhédonie ne possède pas l'habileté de changer le cours de la dépression. De même, un composé efficace pour traiter la dépression pourrait s'avérer sans effet sur le symptôme d'anhédonie. Les tests de sucrose et d'autostimulation après la BO permettront de caractériser des drogues aux propriétés anti-anhédoniques, mais pas forcément des ADs. Malgré tout, plusieurs données suggèrent que le symptôme d'anhédonie s'améliore chez les patients dépressifs par suite d'un traitement aux ADs traditionnels (Sobin and Sackeim 1997). Par conséquent, les outils de notre étude comporteront le double intérêt de permettre la détection des ADs et des anti-anhédoniques.

Grâce à la mesure d'anhédonie chez le rat, défini par une réduction dans la réponse aux stimuli de récompense, nous pouvons mesurer un construit psychologique chez cet animal. Afin de vérifier qu'une drogue agissant sur notre modèle d'anhédonie aura un impact dans le traitement de la dépression, nous pourrions, par exemple, tenter d'étudier l'effet du composé sur un autre symptôme qui apparaît aussi dans cette pathologie. Cependant, il se trouve que l'autre symptôme cardinal, à savoir l'humeur dépressive, ne peut être mesurée chez le rongeur. De plus, la plupart des manifestations de la dépression mesurables chez l'animale (ex. : altérations du cycle veille-sommeil, altérations neuroendocriniennes, changements de l'appétit) sont retrouvés dans d'autres pathologies. Donc, dans la mesure ou notre modèle d'anhédonie ne peut pas garantir à lui

seul le potentiel d'une drogue dans le traitement de la dépression, il pourra être combiné à d'autres modèles ou tests afin d'évaluer le potentiel d'action du composé sur différents aspects de la maladie (ex : récompense, changements hormonaux, impuissance etc...) mais même en faisant ceci, il demeure que la dépression n'est pas définie comme une entité étiopathologique mais plutôt comme une constellation de signes et de symptômes. Néanmoins, en combinant de telles mesures à nos propres tests, ceci améliorerait grandement la validité de notre modèle. Les futures expérimentations du laboratoire iront donc dans ce sens.

#### **4.4 DEVELOPPEMENT FUTUR**

Il sera important de valider la capacité d'un AD classique à renverser l'anhédonie dans le modèle animal de BO. Cette réponse sera nécessaire pour offrir une base solide à l'utilisation du modèle pour l'étude de nouveaux ADs. L'expérience consistera à évaluer l'efficacité d'un AD traditionnel sur l'anhédonie chez les rats bulbectomisés par l'intermédiaire du test de sucrose et de la technique d'autostimulation intracérébrale.

Lors du test de sucrose, quatre groupes distincts devront être constitués : des rats témoins recevant le véhicule (Saline 0,9 %) ; des rats témoins recevant l'AD ; des rats bulbectomisés recevant le véhicule (Saline 0,9 %) et des rats bulbectomisés recevant l'AD. Le test de consommation de sucrose relèvera de la même méthode que lors des études précédentes, mais deux tests préliminaires devront être réalisés aux jours 14 et 21 avant l'administration d'AD ou de véhicule. Ces tests serviront à établir la consommation

de base des rats, de manière à pouvoir montrer que d'une part, la consommation de sucrose sera plus faible chez les rats bulbectomisés par rapport aux rats témoins, et que, d'autre part, la diminution de la consommation de sucrose sera similaire entre les deux groupes de rats lésés avant l'administration du traitement. Le traitement par l'AD débutera immédiatement après la fin du test de sucrose au jour 21 et durera quatre semaines. L'administration sera effectuée par l'implantation de mini-pompes osmotiques (ALZET<sup>®</sup> 2ML4) directement sous la peau du dos de l'animal. Cette technique présentera l'avantage d'éviter la manipulation des animaux (les injections quotidiennes pouvant stresser les rats) et surtout de proposer une pharmacocinétique de diffusion idéale, c'est-à-dire une concentration plasmatique du principe actif constante, que l'injection intraveineuse ne fournit pas. On peut s'attendre à ce que le traitement avec l'AD atténue la diminution durable de consommation du sucrose induite par la BO. Par ailleurs, la consommation de sucrose chez les rats témoins traités durant quatre semaines avec le véhicule ou l'AD ne devrait pas être modifiée. S'agissant des rats bulbectomisés, leur consommation de sucrose devrait régresser durablement comparativement à celle des témoins durant les quatre semaines de traitement. L'obtention de tels résultats validerait la réponse du modèle face à un AD classique. L'AD pourra être également évalué par le test de l'amphétamine au sein du test de stimulation intracérébrale.

Enfin, les mêmes mesures pourront être effectuées lors de l'administration d'un AD non-monoaminergique, pour tester la capacité de tels composés à renverser l'anhédonie dans le modèle de BO. Le choix d'un antagoniste des récepteurs glutamatergiques NMDA semblerait approprié pour une comparaison avec un AD



classique, compte tenu de l'efficacité et la rapidité d'action de ces composés (Zarate, Singh et al. 2006).

## 5 CONCLUSION

Les mécanismes qui coordonnent l'apparition et l'aggravation de la dépression sont encore méconnus. Cette situation ne facilite pas la découverte d'un traitement ciblant adéquatement les structures et molécules impliquées dans cette pathologie. La pharmacothérapie actuelle, s'inspirant largement du rôle des monoamines, rencontre donc des difficultés pour traiter efficacement et rapidement les patients dépressifs résultant en un fardeau économique affligeant pour la plupart des pays développés. Les études précliniques ont été rapidement pointées du doigt, et les modèles animaux ont fait l'objet des principales accusations concernant les problèmes liés à la découverte d'un composé traitant efficacement et rapidement la dépression. A l'heure actuelle, une des priorités repose sur la mise à jour de modèles animaux de dépression ne ciblant plus la maladie dans son ensemble puisque cette stratégie s'est avérée décevante. Les modèles devraient également posséder des capacités de détection des effets d'ADs novateurs, basées sur des mécanismes d'actions différents de ceux des composés monoaminergiques. Les nouveaux composés antidépresseurs, potentiellement plus efficaces et plus rapides d'action, devraient réussir là où les drogues actuellement disponibles ont échoué. Afin de répondre à ces problèmes, nous avons choisi de reproduire chez le rat un état consistant à l'anhédonie, symptôme cardinal de la dépression clinique. Dans le but de mesurer l'anhédonie, nous avons utilisé deux techniques, le test de consommation d'une solution de sucrose comme récompense naturelle et le test d'autostimulation intracérébrale pour évaluer l'effet récompensant de l'amphétamine.

Dans l'ensemble, nos résultats suggèrent que chez le rat, la suppression des bulbes olfactifs résulte en un phénotype comportemental durable et reproductible qui est caractérisé par l'anhédonie. Le facteur CREB au niveau du striatum, une structure centrale du circuit de la récompense, semble constituer un substrat important des modifications biochimiques qui accompagnent les changements comportementaux après la BO. Ce modèle pourrait s'avérer un précieux outil préclinique pour l'étude de composés pouvant traiter la dépression.

## 6 BIBLIOGRAPHIE

- Ahmed, S. H. and G. F. Koob (1998). "Transition from moderate to excessive drug intake: change in hedonic set point." *Science* 282(5387): 298-300.
- Akiskal, H. S. (2000). Mood disorders: clinical features. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, seventh edition. B. J. Sadock and S. V.A. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins: 28294–29391.
- American-Psychiatric-Association (1980). The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition (DSM-III). Washington DC, APA Press.
- American-Psychiatric-Association (1994). The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV). Washington DC, APA Press.
- Amico, J. A., R. R. Vollmer, et al. (2005). "Enhanced initial and sustained intake of sucrose solution in mice with an oxytocin gene deletion." *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 289(6): R1798-806.
- Andreasen, N. C. and S. Olsen (1982). "Negative v positive schizophrenia. Definition and validation." *Arch Gen Psychiatry* 39(7): 789-94.
- Angelucci, F., S. Brene, et al. (2005). "BDNF in schizophrenia, depression and corresponding animal models." *Mol Psychiatry* 10(4): 345-52.
- Anisman, H., L. Kokkinidis, et al. (2002). "Further evidence for the depressive effects of cytokines: anhedonia and neurochemical changes." *Brain Behav Immun* 16(5): 544-56.
- Ansorge, M. S., R. Hen, et al. (2007). "Neurodevelopmental origins of depressive disorders." *Curr Opin Pharmacol* 7(1): 8-17.
- Arborelius, L., M. J. Owens, et al. (1999). "The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders." *J Endocrinol* 160(1): 1-12.
- Asberg, M., L. Traskman, et al. (1976). "5-HIAA in the cerebrospinal fluid. A biochemical suicide predictor?" *Arch Gen Psychiatry* 33(10): 1193-7.
- Auriacombe, M., J. P. Reneric, et al. (1997). "Animal models of anhedonia." *Psychopharmacology (Berl)* 134(4): 337-8; discussion 371-7.
- Bambico, F. R., N. Katz, et al. (2007). "Cannabinoids elicit antidepressant-like behavior and activate serotonergic neurons through the medial prefrontal cortex." *J Neurosci* 27(43): 11700-11.
- Barden, N., E. Shink, et al. (2005). "Antidepressant action of agomelatine (S 20098) in a transgenic mouse model." *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 29(6): 908-16.
- Barr, A. M., D. F. Fiorino, et al. (1999). "Effects of withdrawal from an escalating dose schedule of d-amphetamine on sexual behavior in the male rat." *Pharmacol Biochem Behav* 64(3): 597-604.
- Barr, A. M. and A. Markou (2005). "Psychostimulant withdrawal as an inducing condition in animal models of depression." *Neurosci Biobehav Rev* 29(4-5): 675-706.

- Barr, A. M., A. Markou, et al. (2002). "A 'crash' course on psychostimulant withdrawal as a model of depression." *Trends Pharmacol Sci* 23(10): 475-82.
- Barr, A. M. and A. G. Phillips (1999). "Withdrawal following repeated exposure to d-amphetamine decreases responding for a sucrose solution as measured by a progressive ratio schedule of reinforcement." *Psychopharmacology (Berl)* 141(1): 99-106.
- Barrot, M., J. D. Olivier, et al. (2002). "CREB activity in the nucleus accumbens shell controls gating of behavioral responses to emotional stimuli." *Proc Natl Acad Sci U S A* 99(17): 11435-40.
- Basso, A. M., M. Spina, et al. (1999). "Corticotropin-releasing factor antagonist attenuates the "anxiogenic-like" effect in the defensive burying paradigm but not in the elevated plus-maze following chronic cocaine in rats." *Psychopharmacology (Berl)* 145(1): 21-30.
- Bel, N. and F. Artigas (1993). "Chronic treatment with fluvoxamine increases extracellular serotonin in frontal cortex but not in raphe nuclei." *Synapse* 15(3): 243-5.
- Berton, O., C. A. McClung, et al. (2006). "Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress." *Science* 311(5762): 864-8.
- Berton, O. and E. J. Nestler (2006). "New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines." *Nat Rev Neurosci* 7(2): 137-51.
- Bevins, R. A. and J. Besheer (2005). "Novelty reward as a measure of anhedonia." *Neurosci Biobehav Rev* 29(4-5): 707-14.
- Blanchard, J. J. and A. S. Cohen (2006). "The structure of negative symptoms within schizophrenia: implications for assessment." *Schizophr Bull* 32(2): 238-45.
- Blazer, D. G., R. C. Kessler, et al. (1994). "The prevalence and distribution of major depression in a national community sample: the National Comorbidity Survey." *Am J Psychiatry* 151(7): 979-86.
- Blendy, J. A. (2006). "The role of CREB in depression and antidepressant treatment." *Biol Psychiatry* 59(12): 1144-50.
- Blier, P. and C. de Montigny (1994). "Current advances and trends in the treatment of depression." *Trends Pharmacol Sci* 15(7): 220-6.
- Blier, P., C. de Montigny, et al. (1990). "A role for the serotonin system in the mechanism of action of antidepressant treatments: preclinical evidence." *J Clin Psychiatry* 51 Suppl: 14-20; discussion 21.
- Blier, P., G. Gobbi, et al. (2004). "Impact of substance P receptor antagonism on the serotonin and norepinephrine systems: relevance to the antidepressant/anxiolytic response." *J Psychiatry Neurosci* 29(3): 208-18.
- Blood, A. J. and R. J. Zatorre (2001). "Intensely pleasurable responses to music correlate with activity in brain regions implicated in reward and emotion." *Proc Natl Acad Sci U S A* 98(20): 11818-23.
- Board, F., H. Persky, et al. (1956). "Psychological stress and endocrine functions; blood levels of adrenocortical and thyroid hormones in acutely disturbed patients." *Psychosom Med* 18(4): 324-33.
- Borsini, F. and A. Meli (1988). "Is the forced swimming test a suitable model for revealing antidepressant activity?" *Psychopharmacology (Berl)* 94(2): 147-60.

- Breiter, H. C., R. L. Gollub, et al. (1997). "Acute effects of cocaine on human brain activity and emotion." *Neuron* 19(3): 591-611.
- Bremner, J. D., M. Narayan, et al. (2000). "Hippocampal volume reduction in major depression." *Am J Psychiatry* 157(1): 115-8.
- Breuer, M. E., L. Groenink, et al. (2007). "Long-term behavioral changes after cessation of chronic antidepressant treatment in olfactory bulbectomized rats." *Biol Psychiatry* 61(8): 990-5.
- Briley, M. and C. Moret (1993). "Neurobiological mechanisms involved in antidepressant therapies." *Clin Neuropharmacol* 16(5): 387-400.
- Bunney, J. N. and S. G. Potkin (2008). "Circadian abnormalities, molecular clock genes and chronobiological treatments in depression." *Br Med Bull* 86: 23-32.
- Burge, K. G. and D. A. Edwards (1976). "Olfactory bulb removal results in elevated spontaneous locomotor activity in mice." *Physiol Behav* 16(1): 83-9.
- Cahn, C. (2006). "Roland Kuhn, 1912–2005." *Neuropsychopharmacology* 31(1096).
- Cain, D. P. (1974). "The role of the olfactory bulb in limbic mechanisms." *Psychol Bull* 81(10): 654-71.
- Calcagnetti, D. J., L. A. Quatrella, et al. (1996). "Olfactory bulbectomy disrupts the expression of cocaine-induced conditioned place preference." *Physiol Behav* 59(4-5): 597-604.
- Campbell, S., M. Marriott, et al. (2004). "Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis." *Am J Psychiatry* 161(4): 598-607.
- Carlezon, W. A., Jr., R. S. Duman, et al. (2005). "The many faces of CREB." *Trends Neurosci* 28(8): 436-45.
- Carlezon, W. A., Jr., J. Thome, et al. (1998). "Regulation of cocaine reward by CREB." *Science* 282(5397): 2272-5.
- Carlsten, A., M. Waern, et al. (1999). "Suicides by drug poisoning among the elderly in Sweden 1969-1996." *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 34(11): 609-14.
- Carr, G., H. Pibigier, et al. (1989). Conditioned place preference as a measure of drug reward. *Neuropharmacological basis of reward*. J. Liebman and S. Cooper. New York, Oxford: Oxford University Press: 264–319.
- Carroll, B. J. (1976). "Limbic system-adrenal cortex regulation in depression and schizophrenia." *Psychosom Med* 38(2): 106-21.
- Carroll, B. J., G. C. Curtis, et al. (1976). "Urinary free cortisol excretion in depression." *Psychol Med* 6(1): 43-50.
- Castanon, N., C. Medina, et al. (2004). "Chronic administration of tianeptine balances lipopolysaccharide-induced expression of cytokines in the spleen and hypothalamus of rats." *Psychoneuroendocrinology* 29(6): 778-90.
- Celada, P., M. Puig, et al. (2004). "The therapeutic role of 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>2A</sub> receptors in depression." *J Psychiatry Neurosci* 29(4): 252-65.
- Chambliss, H. O., J. D. Van Hoomissen, et al. (2004). "Effects of chronic activity wheel running and imipramine on masculine copulatory behavior after olfactory bulbectomy." *Physiol Behav* 82(4): 593-600.
- Coffey, C. E., W. E. Wilkinson, et al. (1993). "Quantitative cerebral anatomy in depression. A controlled magnetic resonance imaging study." *Arch Gen Psychiatry* 50(1): 7-16.

- Cohen, R. M., I. C. Campbell, et al. (1980). "Presynaptic noradrenergic regulation during depression and antidepressant drug treatment." *Psychiatry Res* 3(1): 93-105.
- Connor, T. J., P. Kelliher, et al. (2000). "Effect of subchronic antidepressant treatments on behavioral, neurochemical, and endocrine changes in the forced-swim test." *Pharmacol Biochem Behav* 65(4): 591-7.
- Crane, G. E. (1956). "The psychiatric side-effects of iproniazid." *Am J Psychiatry* 112(7): 494-501.
- Crane, G. E. (1959). "Cyloserine as an antidepressant agent." *Am J Psychiatry* 115(11): 1025-6.
- Cryan, J. F., D. Hoyer, et al. (2003). "Withdrawal from chronic amphetamine induces depressive-like behavioral effects in rodents." *Biol Psychiatry* 54(1): 49-58.
- Cryan, J. F. and I. Lucki (2000). "Antidepressant-like behavioral effects mediated by 5-Hydroxytryptamine(2C) receptors." *J Pharmacol Exp Ther* 295(3): 1120-6.
- Cryan, J. F., A. Markou, et al. (2002). "Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs." *Trends Pharmacol Sci* 23(5): 238-45.
- Cryan, J. F., C. McGrath, et al. (1998). "Combining pindolol and paroxetine in an animal model of chronic antidepressant action--can early onset of action be detected?" *Eur J Pharmacol* 352(1): 23-8.
- Cryan, J. F. and C. Mombereau (2004). "In search of a depressed mouse: utility of models for studying depression-related behavior in genetically modified mice." *Mol Psychiatry* 9(4): 326-57.
- Cryan, J. F. and D. A. Slattery (2007). "Animal models of mood disorders: Recent developments." *Curr Opin Psychiatry* 20(1): 1-7.
- D'Aquila, P. S., J. Newton, et al. (1997). "Diurnal variation in the effect of chronic mild stress on sucrose intake and preference." *Physiol Behav* 62(2): 421-6.
- D'Aquila, P. S., A. T. Peana, et al. (2000). "Exploratory behaviour and grooming after repeated restraint and chronic mild stress: effect of desipramine." *Eur J Pharmacol* 399(1): 43-7.
- Dalvi, A. and I. Lucki (1999). "Murine models of depression." *Psychopharmacology (Berl)* 147(1): 14-6.
- Davis, C. and D. B. Woodside (2002). "Sensitivity to the rewarding effects of food and exercise in the eating disorders." *Compr Psychiatry* 43(3): 189-94.
- Davis, M. and P. J. Whalen (2001). "The amygdala: vigilance and emotion." *Mol Psychiatry* 6(1): 13-34.
- de Kloet, E. R., M. Joels, et al. (2005). "Stress and the brain: from adaptation to disease." *Nat Rev Neurosci* 6(6): 463-75.
- De La Garza, R., 2nd (2005). "Endotoxin- or pro-inflammatory cytokine-induced sickness behavior as an animal model of depression: focus on anhedonia." *Neurosci Biobehav Rev* 29(4-5): 761-70.
- De la Garza, R., 2nd (2005). "Wistar Kyoto rats exhibit reduced sucrose pellet reinforcement behavior and intravenous nicotine self-administration." *Pharmacol Biochem Behav* 82(2): 330-7.
- De Ridder, J. J. (1982). "Mianserin: result of a decade of antidepressant research." *Pharm Weekbl Sci* 4(5): 139-45.

- Debonnel, G., E. Saint-Andre, et al. (2007). "Differential physiological effects of a low dose and high doses of venlafaxine in major depression." *Int J Neuropsychopharmacol* 10(1): 51-61.
- Dekeyne, A. (2005). "Behavioural models for the characterisation of established and innovative antidepressant agents." *Therapie* 60(5): 477-84.
- Delay, J., P. Deniker, et al. (1952). "[Therapeutic method derived from hiberno-therapy in excitation and agitation states.]" *Ann Med Psychol (Paris)* 110(2:2): 267-73.
- Descarries, L., M. A. Audet, et al. (1990). "Morphology of central serotonin neurons. Brief review of quantified aspects of their distribution and ultrastructural relationships." *Ann N Y Acad Sci* 600: 81-92.
- Deussing, J. M. (2006). "Animal models of depression." *Drug Discovery Today: Disease Models* Vol. 3(No. 4): Pages 375-383
- Di Chiara, G., P. Loddo, et al. (1999). "Reciprocal changes in prefrontal and limbic dopamine responsiveness to aversive and rewarding stimuli after chronic mild stress: implications for the psychobiology of depression." *Biol Psychiatry* 46(12): 1624-33.
- Dinan, T. (2001). "Novel approaches to the treatment of depression by modulating the hypothalamic - pituitary - adrenal axis." *Hum Psychopharmacol* 16(1): 89-93.
- Dolan, R. J., S. P. Calloway, et al. (1985). "Cerebral ventricular size in depressed subjects." *Psychol Med* 15(4): 873-8.
- Dowlatsahi, D., G. M. MacQueen, et al. (1998). "Increased temporal cortex CREB concentrations and antidepressant treatment in major depression." *Lancet* 352(9142): 1754-5.
- Drevets, W. C., C. Gautier, et al. (2001). "Amphetamine-induced dopamine release in human ventral striatum correlates with euphoria." *Biol Psychiatry* 49(2): 81-96.
- Drevets, W. C., T. O. Videen, et al. (1992). "A functional anatomical study of unipolar depression." *J Neurosci* 12(9): 3628-41.
- Duman, R. S. (2007). "A silver bullet for the treatment of depression?" *Neuron* 55(5): 679-81.
- Duman, R. S., G. R. Heninger, et al. (1994). "Molecular psychiatry. Adaptations of receptor-coupled signal transduction pathways underlying stress- and drug-induced neural plasticity." *J Nerv Ment Dis* 182(12): 692-700.
- Duman, R. S., G. R. Heninger, et al. (1997). "A molecular and cellular theory of depression." *Arch Gen Psychiatry* 54(7): 597-606.
- Duman, R. S., J. Malberg, et al. (1999). "Neural plasticity to stress and antidepressant treatment." *Biol Psychiatry* 46(9): 1181-91.
- Duman, R. S. and L. M. Monteggia (2006). "A neurotrophic model for stress-related mood disorders." *Biol Psychiatry* 59(12): 1116-27.
- Dunn, A. J., A. H. Swiergiel, et al. (2005). "Cytokines as mediators of depression: what can we learn from animal studies?" *Neurosci Biobehav Rev* 29(4-5): 891-909.
- Ebner, K., N. M. Rupniak, et al. (2004). "Substance P in the medial amygdala: emotional stress-sensitive release and modulation of anxiety-related behavior in rats." *Proc Natl Acad Sci U S A* 101(12): 4280-5.



- Edmonds, D. E. and C. R. Gallistel (1974). "Parametric analysis of brain stimulation reward in the rat: III. Effect of performance variables on the reward summation function." *J Comp Physiol Psychol* 87(5): 876-83.
- Eisch, A. J., C. A. Bolanos, et al. (2003). "Brain-derived neurotrophic factor in the ventral midbrain-nucleus accumbens pathway: a role in depression." *Biol Psychiatry* 54(10): 994-1005.
- Elliott, R., J. L. Newman, et al. (2004). "Instrumental responding for rewards is associated with enhanced neuronal response in subcortical reward systems." *Neuroimage* 21(3): 984-90.
- Fawcett, J., D. C. Clark, et al. (1983). "Assessing anhedonia in psychiatric patients." *Arch Gen Psychiatry* 40(1): 79-84.
- Fishkin, R. J. and J. T. Winslow (1997). "Endotoxin-induced reduction of social investigation by mice: interaction with amphetamine and anti-inflammatory drugs." *Psychopharmacology (Berl)* 132(4): 335-41.
- Forbes, N. F., C. A. Stewart, et al. (1996). "Chronic mild stress and sucrose consumption: validity as a model of depression." *Physiol Behav* 60(6): 1481-4.
- Fossati, P., A. Radtchenko, et al. (2004). "Neuroplasticity: from MRI to depressive symptoms." *Eur Neuropsychopharmacol* 14 Suppl 5: S503-10.
- Franken, I. H., J. W. Van Strien, et al. (2006). "Effect of hedonic tone on event-related potential measures of cognitive processing." *Psychiatry Res* 142(2-3): 233-9.
- Frazer, A. and P. Conway (1984). "Pharmacologic mechanisms of action of antidepressants." *Psychiatr Clin North Am* 7(3): 575-86.
- Frodl, T., E. M. Meisenzahl, et al. (2003). "Larger amygdala volumes in first depressive episode as compared to recurrent major depression and healthy control subjects." *Biol Psychiatry* 53(4): 338-44.
- Fuller, R. W., K. W. Perry, et al. (1974). "Effect of an uptake inhibitor on serotonin metabolism in rat brain: studies with 3-(p-trifluoromethylphenoxy)-N-methyl-3-phenylpropylamine (Lilly 110140)." *Life Sci* 15(6): 1161-71.
- Gallistel, C. R. and D. Karras (1984). "Pimozide and amphetamine have opposing effects on the reward summation function." *Pharmacol Biochem Behav* 20(1): 73-7.
- Gambarana, C., S. Scheggi, et al. (2001). "Animal models for the study of antidepressant activity." *Brain Res Brain Res Protoc* 7(1): 11-20.
- Gawin, F. H. and H. D. Kleber (1986). "Abstinence symptomatology and psychiatric diagnosis in cocaine abusers. Clinical observations." *Arch Gen Psychiatry* 43(2): 107-13.
- Geyer, M. A. and A. Markou (2002). The role of preclinical models in the development of psychotropic drugs. *Neuropsychopharmacology - 5th Generation of Progress*. K. L. Davis, D. Charney, J. T. Coyle and C. Nemeroff. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. 4: 445-456.
- Gilmour, H. and S. B. Patten (2007). "La dépression et les problèmes au travail." *Rapports sur la santé vol. 18(no 1)*: 9-23.
- Glannon, W. (2003). "Key Concepts Endophenotypes." *Philosophy, Psychiatry, & Psychology* 10(3): 277-284.

- Gold, P. W., F. K. Goodwin, et al. (1988). "Clinical and biochemical manifestations of depression. Relation to the neurobiology of stress (2)." *N Engl J Med* 319(7): 413-20.
- Goodwin, G. M. (1997). "Neuropsychological and neuroimaging evidence for the involvement of the frontal lobes in depression." *J Psychopharmacol* 11(2): 115-22.
- Gourley, S. L., D. D. Kiraly, et al. (2008). "Acute hippocampal brain-derived neurotrophic factor restores motivational and forced swim performance after corticosterone." *Biol Psychiatry* 64(10): 884-90.
- Gray, J. A. and B. L. Roth (2001). "Paradoxical trafficking and regulation of 5-HT(2A) receptors by agonists and antagonists." *Brain Res Bull* 56(5): 441-51.
- Griebel, G., J. Stemmelin, et al. (2005). "Effects of the cannabinoid CB1 receptor antagonist rimonabant in models of emotional reactivity in rodents." *Biol Psychiatry* 57(3): 261-7.
- Haddjeri, N. and P. Blier (2008). "Neurokinin-1 receptor antagonists modulate brain noradrenaline and serotonin interactions." *Eur J Pharmacol* 600(1-3): 64-70.
- Halene, T. B. and S. J. Siegel (2007). "PDE inhibitors in psychiatry--future options for dementia, depression and schizophrenia?" *Drug Discov Today* 12(19-20): 870-8.
- Hammen, C., J. Davila, et al. (1992). "Psychiatric history and stress: predictors of severity of unipolar depression." *J Abnorm Psychol* 101(1): 45-52.
- Harkin, A., D. D. Houlihan, et al. (2002). "Reduction in preference for saccharin by repeated unpredictable stress in mice and its prevention by imipramine." *J Psychopharmacol* 16(2): 115-23.
- Harris, R. B., J. Zhou, et al. (1997). "Failure to change exploration or saccharin preference in rats exposed to chronic mild stress." *Physiol Behav* 63(1): 91-100.
- Harrison, A. A., Y. T. Liem, et al. (2001). "Fluoxetine combined with a serotonin-1A receptor antagonist reversed reward deficits observed during nicotine and amphetamine withdrawal in rats." *Neuropsychopharmacology* 25(1): 55-71.
- Harvey, P. O., J. Pruessner, et al. (2007). "Individual differences in trait anhedonia: a structural and functional magnetic resonance imaging study in non-clinical subjects." *Mol Psychiatry* 12(8): 703, 767-75.
- Hasler, G., W. C. Drevets, et al. (2004). "Discovering endophenotypes for major depression." *Neuropsychopharmacology* 29(10): 1765-81.
- Heimer, L., D. S. Zahm, et al. (1991). "Specificity in the projection patterns of accumbal core and shell in the rat." *Neuroscience* 41(1): 89-125.
- Henningsen, K., J. T. Andreasen, et al. (2008). "Cognitive deficits in the rat chronic mild stress model for depression: Relation to anhedonic-like responses." *Behav Brain Res*.
- Henriques, J. B. and R. J. Davidson (2000). "Decreased responsiveness to reward in depression." *Cognition and emotion* 14(5): 711-724.
- Hindmarch, I. (2001). "Expanding the horizons of depression: beyond the monoamine hypothesis." *Hum Psychopharmacol* 16(3): 203-218.
- Hodos, W. (1965). "Motivational Properties of Long Durations of Rewarding Brain Stimulation." *J Comp Physiol Psychol* 59: 219-24.

- Hodos, W. and G. Kalman (1963). "Effects of increment size and reinforcer volume on progressive ratio performance." *J Exp Anal Behav* 6: 387-92.
- Holmes, P. V. (1999). "Olfactory bulbectomy increases prepro-enkephalin mRNA levels in the ventral striatum in rats." *Neuropeptides* 33(3): 206-11.
- Holmes, P. V., C. V. Masini, et al. (2002). "Intravenous self-administration of amphetamine is increased in a rat model of depression." *Synapse* 46(1): 4-10.
- Holsboer, F. and N. Barden (1996). "Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation." *Endocr Rev* 17(2): 187-205.
- Husain, M. M., W. M. McDonald, et al. (1991). "A magnetic resonance imaging study of putamen nuclei in major depression." *Psychiatry Res* 40(2): 95-9.
- Isella, V., S. Iurlaro, et al. (2003). "Physical anhedonia in Parkinson's disease." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74(9): 1308-11.
- Jancsar, S. M. and B. E. Leonard (1984). "Changes in neurotransmitter metabolism following olfactory bulbectomy in the rat." *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 8(2): 263-9.
- Jesberger, J. A. and J. S. Richardson (1988). "Brain output dysregulation induced by olfactory bulbectomy: an approximation in the rat of major depressive disorder in humans?" *Int J Neurosci* 38(3-4): 241-65.
- Jutkiewicz, E. M., K. C. Rice, et al. (2005). "Separation of the convulsions and antidepressant-like effects produced by the delta-opioid agonist SNC80 in rats." *Psychopharmacology (Berl)* 182(4): 588-96.
- Katz, R. J. (1982). "Animal model of depression: pharmacological sensitivity of a hedonic deficit." *Pharmacol Biochem Behav* 16(6): 965-8.
- Keedwell, P. A., C. Andrew, et al. (2005). "The neural correlates of anhedonia in major depressive disorder." *Biol Psychiatry* 58(11): 843-53.
- Kelly, J. P., A. S. Wynn, et al. (1997). "The olfactory bulbectomized rat as a model of depression: an update." *Pharmacol Ther* 74(3): 299-316.
- Kennedy, S. H., K. R. Evans, et al. (2001). "Changes in regional brain glucose metabolism measured with positron emission tomography after paroxetine treatment of major depression." *Am J Psychiatry* 158(6): 899-905.
- Kent, J. M. (2000). "SNRIs, NaSSAs, and NaRIs: new agents for the treatment of depression." *Lancet* 355(9207): 911-8.
- Kessler, R. C. (1997). "The effects of stressful life events on depression." *Annu Rev Psychol* 48: 191-214.
- Kline, N. S. (1958). "Clinical experience with iproniazid (marsilid)." *J Clin Exp Psychopathol* 19(2, Suppl. 1): 72-8; discussion 78-9.
- Knutson, B., G. W. Fong, et al. (2001). "Dissociation of reward anticipation and outcome with event-related fMRI." *Neuroreport* 12(17): 3683-7.
- Kokkinidis, L., R. M. Zacharko, et al. (1986). "Amphetamine withdrawal: a behavioral evaluation." *Life Sci* 38(17): 1617-23.
- Koob, G. F., S. B. Caine, et al. (1997). "Opponent process model and psychostimulant addiction." *Pharmacol Biochem Behav* 57(3): 513-21.
- Koob, G. F. and M. Le Moal (2001). "Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis." *Neuropsychopharmacology* 24(2): 97-129.

- Kornhuber, J., W. Retz, et al. (1995). "Slow accumulation of psychotropic substances in the human brain. Relationship to therapeutic latency of neuroleptic and antidepressant drugs?" *J Neural Transm Suppl* 46: 315-23.
- Kramer, M. S., N. Cutler, et al. (1998). "Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors." *Science* 281(5383): 1640-5.
- Krishnan, K. R., W. M. McDonald, et al. (1992). "Magnetic resonance imaging of the caudate nuclei in depression. Preliminary observations." *Arch Gen Psychiatry* 49(7): 553-7.
- Kugaya, A. and G. Sanacora (2005). "Beyond monoamines: glutamatergic function in mood disorders." *CNS Spectr* 10(10): 808-19.
- Kuhn, R. (1958). "The treatment of depressive states with G 22355 (imipramine hydrochloride)." *Am J Psychiatry* 115(5): 459-64.
- Kulkarni, S. K. and A. Dhira (2007). "Effect of various classes of antidepressants in behavioral paradigms of despair." *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 31(6): 1248-54.
- Laifenfeld, D., R. Karry, et al. (2004). "ATF2, a member of the CREB/ATF family of transcription factors, in chronic stress and consequent to antidepressant treatment: animal models and human post-mortem brains." *Neuropsychopharmacology* 29(3): 589-97.
- Lambert, G., M. Johansson, et al. (2000). "Reduced brain norepinephrine and dopamine release in treatment-refractory depressive illness: evidence in support of the catecholamine hypothesis of mood disorders." *Arch Gen Psychiatry* 57(8): 787-93.
- Lauterborn, J. C., G. Lynch, et al. (2000). "Positive modulation of AMPA receptors increases neurotrophin expression by hippocampal and cortical neurons." *J Neurosci* 20(1): 8-21.
- Le Pen, G., L. Gaudet, et al. (2002). "Deficits in reward sensitivity in a neurodevelopmental rat model of schizophrenia." *Psychopharmacology (Berl)* 161(4): 434-41.
- Leonard, B. E. and W. T. O'Connor (1987). "The effect of chronically administered mianserin, 8-hydroxymianserin and desmethylnianserin on the 'open field' behaviour and brain noradrenaline metabolism in the olfactory bulbectomized rat." *Neuropsychobiology* 18(3): 118-21.
- Lieberman, J. A. (2003). "History of the Use of Antidepressants in Primary Care." *Primary Care Companion J Clin Psychiatry* 5(suppl 7): 6-10.
- Linnoila, M., F. Karoum, et al. (1982). "Alteration of norepinephrine metabolism with desipramine and zimelidine in depressed patients." *Arch Gen Psychiatry* 39(9): 1025-8.
- Loas, G., E. Salinas, et al. (1992). "Physical anhedonia in major depressive disorder." *J Affect Disord* 25(2): 139-46.
- Loo, H., A. Hale, et al. (2002). "Determination of the dose of agomelatine, a melatoninergic agonist and selective 5-HT(2C) antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study." *Int Clin Psychopharmacol* 17(5): 239-47.

- Louilot, A. and C. Besson (2000). "Specificity of amygdalostriatal interactions in the involvement of mesencephalic dopaminergic neurons in affective perception." *Neuroscience* 96(1): 73-82.
- Lucas, G., V. V. Rymar, et al. (2007). "Serotonin(4) (5-HT(4)) receptor agonists are putative antidepressants with a rapid onset of action." *Neuron* 55(5): 712-25.
- Lucki, I. (1997). "The forced swimming test as a model for core and component behavioral effects of antidepressant drugs." *Behav Pharmacol* 8(6-7): 523-32.
- Lumia, A. R., M. H. Teicher, et al. (1992). "Olfactory bulbectomy as a model for agitated hyposerotonergic depression." *Brain Res* 587(2): 181-5.
- Luo, D. D., S. C. An, et al. (2008). "Involvement of hippocampal serotonin and neuropeptide Y in depression induced by chronic unpredicted mild stress." *Brain Res Bull* 77(1): 8-12.
- Lupien, S. J., M. de Leon, et al. (1998). "Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits." *Nat Neurosci* 1(1): 69-73.
- Luppa, M., S. Heinrich, et al. (2007). "Cost-of-illness studies of depression: a systematic review." *J Affect Disord* 98(1-2): 29-43.
- Madsen, T. M., P. E. Kristjansen, et al. (2003). "Arrested neuronal proliferation and impaired hippocampal function following fractionated brain irradiation in the adult rat." *Neuroscience* 119(3): 635-42.
- Maes, M. and H. Y. Meltzer (1994). *The Serotonin Hypothesis of Major Depression Neuropsychopharmacology - 4th Generation of Progress*. F. E. Bloom and D. J. Kupfer. New York, Raven Press.
- Mague, S. D., A. M. Pliakas, et al. (2003). "Antidepressant-like effects of kappa-opioid receptor antagonists in the forced swim test in rats." *J Pharmacol Exp Ther* 305(1): 323-30.
- Manji, H. K., W. C. Drevets, et al. (2001). "The cellular neurobiology of depression." *Nat Med* 7(5): 541-7.
- Mar, A., E. Spreekmeester, et al. (2000). "Antidepressants preferentially enhance habituation to novelty in the olfactory bulbectomized rat." *Psychopharmacology (Berl)* 150(1): 52-60.
- Markou, A., A. A. Harrison, et al. (2005). "Paroxetine combined with a 5-HT(1A) receptor antagonist reversed reward deficits observed during amphetamine withdrawal in rats." *Psychopharmacology (Berl)* 178(2-3): 133-42.
- Markou, A. and G. F. Koob (1991). "Postcocaine anhedonia. An animal model of cocaine withdrawal." *Neuropsychopharmacology* 4(1): 17-26.
- Markou, A., T. R. Kosten, et al. (1998). "Neurobiological similarities in depression and drug dependence: a self-medication hypothesis." *Neuropsychopharmacology* 18(3): 135-74.
- Mathers, C. D. and D. Loncar (2006). "Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030." *PLoS Med* 3(11): e442.
- Matthews, K., N. Forbes, et al. (1995). "Sucrose consumption as an hedonic measure following chronic unpredictable mild stress." *Physiol Behav* 57(2): 241-8.
- Mayberg, H. S., P. J. Lewis, et al. (1994). "Paralimbic hypoperfusion in unipolar depression." *J Nucl Med* 35(6): 929-34.

- McClung, C. A., K. Sidiropoulou, et al. (2005). "Regulation of dopaminergic transmission and cocaine reward by the Clock gene." *Proc Natl Acad Sci U S A* 102(26): 9377-81.
- McEwen, B. S. and S. Chattarji (2004). "Molecular mechanisms of neuroplasticity and pharmacological implications: the example of tianeptine." *Eur Neuropsychopharmacol* 14 Suppl 5: S497-502.
- McGuffin, P., R. Katz, et al. (1996). "A hospital-based twin register of the heritability of DSM-IV unipolar depression." *Arch Gen Psychiatry* 53(2): 129-36.
- McKinney, W. T., Jr. and W. E. Bunney, Jr. (1969). "Animal model of depression. I. Review of evidence: implications for research." *Arch Gen Psychiatry* 21(2): 240-8.
- Meguid, M. M., J. R. Gleason, et al. (1993). "Olfactory bulbectomy in rats modulates feeding pattern but not total food intake." *Physiol Behav* 54(3): 471-5.
- Meloni, D., C. Gambarana, et al. (1993). "Dizocilpine antagonizes the effect of chronic imipramine on learned helplessness in rats." *Pharmacol Biochem Behav* 46(2): 423-6.
- Mesulam, M. M. (1999). "Neuroplasticity failure in Alzheimer's disease: bridging the gap between plaques and tangles." *Neuron* 24(3): 521-9.
- Mignot, E. (2004). "Sleep, sleep disorders and hypocretin (orexin)." *Sleep Med* 5 Suppl 1: S2-8.
- Miliaressis, E., P. P. Rompre, et al. (1986). "The curve-shift paradigm in self-stimulation." *Physiol Behav* 37(1): 85-91.
- Miller, J. M., S. R. Vorel, et al. (2006). "Anhedonia after a selective bilateral lesion of the globus pallidus." *Am J Psychiatry* 163(5): 786-8.
- Mnie-Filali, O., L. Lambas-Senas, et al. (2007). "5-HT<sub>7</sub> receptor antagonists as a new class of antidepressants." *Drug News Perspect* 20(10): 613-8.
- Monleon, S., P. D'Aquila, et al. (1995). "Attenuation of sucrose consumption in mice by chronic mild stress and its restoration by imipramine." *Psychopharmacology (Berl)* 117(4): 453-7.
- Monteggia, L. M., M. Barrot, et al. (2004). "Essential role of brain-derived neurotrophic factor in adult hippocampal function." *Proc Natl Acad Sci U S A* 101(29): 10827-32.
- Morcuende, S., C. A. Gadd, et al. (2003). "Increased neurogenesis and brain-derived neurotrophic factor in neurokinin-1 receptor gene knockout mice." *Eur J Neurosci* 18(7): 1828-36.
- Moreau, J. L., F. Jenck, et al. (1992). "Antidepressant treatment prevents chronic unpredictable mild stress-induced anhedonia as assessed by ventral tegmentum self-stimulation behavior in rats." *Eur Neuropsychopharmacol* 2(1): 43-9.
- Mueller, T. I. and A. C. Leon (1996). "Recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression." *Psychiatr Clin North Am* 19(1): 85-102.
- Mundl, W. J. (1980). "A constant-current stimulator." *Physiol Behav* 24(5): 991-3.
- Murray, C. J. and A. D. Lopez (1996). "Evidence-based health policy--lessons from the Global Burden of Disease Study." *Science* 274(5288): 740-3.

- Murray, C. J. and A. D. Lopez (1997). "Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study." *Lancet* 349(9064): 1498-504.
- Muscat, R. and P. Willner (1989). "Effects of dopamine receptor antagonists on sucrose consumption and preference." *Psychopharmacology (Berl)* 99(1): 98-102.
- Nemeroff, C. B., E. Widerlov, et al. (1984). "Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients." *Science* 226(4680): 1342-4.
- Nesse, R. M. (2000). "Is depression an adaptation?" *Arch Gen Psychiatry* 57(1): 14-20.
- Nestler, E. J. (2001). "Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction." *Nat Rev Neurosci* 2(2): 119-28.
- Nestler, E. J., M. Barrot, et al. (2002). "Neurobiology of depression." *Neuron* 34(1): 13-25.
- Nestler, E. J. and W. A. Carlezon, Jr. (2006). "The mesolimbic dopamine reward circuit in depression." *Biol Psychiatry* 59(12): 1151-9.
- Newton, S. S., J. Thome, et al. (2002). "Inhibition of cAMP response element-binding protein or dynorphin in the nucleus accumbens produces an antidepressant-like effect." *J Neurosci* 22(24): 10883-90.
- Nibuya, M., S. Morinobu, et al. (1995). "Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments." *J Neurosci* 15(11): 7539-47.
- Nibuya, M., E. J. Nestler, et al. (1996). "Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response element binding protein (CREB) in rat hippocampus." *J Neurosci* 16(7): 2365-72.
- Niklasson, F. and H. Agren (1984). "Brain energy metabolism and blood-brain barrier permeability in depressive patients: analyses of creatine, creatinine, urate, and albumin in CSF and blood." *Biol Psychiatry* 19(8): 1183-206.
- NIMH, N. I. o. M. H. (2008). *Antidepressant Effects on cAMP Specific Phosphodiesterase (PDE 4) in Depressed Patients*. Maryland, United States of America.
- Nutt, D. J. (2006). "The role of dopamine and norepinephrine in depression and antidepressant treatment." *J Clin Psychiatry* 67 Suppl 6: 3-8.
- O'Donnell, J. M. and H. T. Zhang (2004). "Antidepressant effects of inhibitors of cAMP phosphodiesterase (PDE4)." *Trends Pharmacol Sci* 25(3): 158-63.
- O'Neil, M. F. and N. A. Moore (2003). "Animal models of depression: are there any?" *Hum Psychopharmacol* 18(4): 239-54.
- Olds, J. and P. Milner (1954). "Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain." *J Comp Physiol Psychol* 47(6): 419-27.
- Olie, J. P. and S. Kasper (2007). "Efficacy of agomelatine, a MT1/MT2 receptor agonist with 5-HT<sub>2C</sub> antagonistic properties, in major depressive disorder." *Int J Neuropsychopharmacol* 10(5): 661-73.
- Ongur, D., W. C. Drevets, et al. (1998). "Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders." *Proc Natl Acad Sci U S A* 95(22): 13290-5.

- Orsini, C., G. F. Koob, et al. (2001). "Dopamine partial agonist reverses amphetamine withdrawal in rats." *Neuropsychopharmacology* 25(5): 789-92.
- Overmier, J. B. and M. E. Seligman (1967). "Effects of inescapable shock upon subsequent escape and avoidance responding." *J Comp Physiol Psychol* 63(1): 28-33.
- Owens, M. J. (2004). "Selectivity of antidepressants: from the monoamine hypothesis of depression to the SSRI revolution and beyond." *J Clin Psychiatry* 65 Suppl 4: 5-10.
- Owens, M. J. and C. B. Nemeroff (1993). "The role of corticotropin-releasing factor in the pathophysiology of affective and anxiety disorders: laboratory and clinical studies." *Ciba Found Symp* 172: 296-308; discussion 308-16.
- Owens, M. J. and C. B. Nemeroff (1994). "Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter." *Clin Chem* 40(2): 288-95.
- Pallis, E., K. Thermos, et al. (2001). "Chronic desipramine treatment selectively potentiates somatostatin-induced dopamine release in the nucleus accumbens." *Eur J Neurosci* 14(4): 763-7.
- Pantel, J., J. Schroder, et al. (1997). "Quantitative magnetic resonance imaging in geriatric depression and primary degenerative dementia." *J Affect Disord* 42(1): 69-83.
- Papp, M. and E. Moryl (1994). "Antidepressant activity of non-competitive and competitive NMDA receptor antagonists in a chronic mild stress model of depression." *Eur J Pharmacol* 263(1-2): 1-7.
- Papp, M., E. Moryl, et al. (1996). "Pharmacological validation of the chronic mild stress model of depression." *Eur J Pharmacol* 296(2): 129-36.
- Papp, M., P. Willner, et al. (1991). "An animal model of anhedonia: attenuation of sucrose consumption and place preference conditioning by chronic unpredictable mild stress." *Psychopharmacology (Berl)* 104(2): 255-9.
- Pare, W. P. (2000). "Investigatory behavior of a novel conspecific by Wistar Kyoto, Wistar and Sprague-Dawley rats." *Brain Res Bull* 53(6): 759-65.
- Patapoutian, A. and L. F. Reichardt (2001). "Trk receptors: mediators of neurotrophin action." *Curr Opin Neurobiol* 11(3): 272-80.
- Paul, I. A. and P. Skolnick (2003). "Glutamate and depression: clinical and preclinical studies." *Ann N Y Acad Sci* 1003: 250-72.
- Paul, S. M. and R. H. Purdy (1992). "Neuroactive steroids." *FASEB J* 6(6): 2311-22.
- Paxinos, G. and C. Watson (1997). *The rat brain in stereotaxic coordinates (compact 3rd ed.)*. San Diego, CA, USA, Academic Press.
- Peeters, F., N. A. Nicolson, et al. (2004). "Levels and variability of daily life cortisol secretion in major depression." *Psychiatry Res* 126(1): 1-13.
- Peterson, C. A. and R. M. Knudson (1983). "Anhedonia: a construct validation approach." *J Pers Assess* 47(5): 539-51.
- Pezze, M. A. and J. Feldon (2004). "Mesolimbic dopaminergic pathways in fear conditioning." *Prog Neurobiol* 74(5): 301-20.
- Pineyro, G. and M. Azzi (2006). *Pharmacologie des antidépresseurs et des anticovulsivants. Pharmacologie de la douleur*. P. Beaulieu. Montréal, Les Presses de l'Université de Montréal: 213-234.



- Pineyro, G. and P. Blier (1999). "Autoregulation of serotonin neurons: role in antidepressant drug action." *Pharmacol Rev* 51(3): 533-91.
- Pliakas, A. M., R. R. Carlson, et al. (2001). "Altered responsiveness to cocaine and increased immobility in the forced swim test associated with elevated cAMP response element-binding protein expression in nucleus accumbens." *J Neurosci* 21(18): 7397-403.
- Porsolt, R. D., G. Anton, et al. (1978). "Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments." *Eur J Pharmacol* 47(4): 379-91.
- Porsolt, R. D., M. Le Pichon, et al. (1977). "Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments." *Nature* 266(5604): 730-2.
- Post, R. M. (1992). "Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder." *Am J Psychiatry* 149(8): 999-1010.
- Pothion, S., J. C. Bizot, et al. (2004). "Strain differences in sucrose preference and in the consequences of unpredictable chronic mild stress." *Behav Brain Res* 155(1): 135-46.
- Primeaux, S. D., M. J. Barnes, et al. (2007). "Olfactory bulbectomy increases food intake and hypothalamic neuropeptide Y in obesity-prone but not obesity-resistant rats." *Behav Brain Res* 180(2): 190-6.
- Primeaux, S. D., M. A. Wilson, et al. (2003). "Herpes virus-mediated preproenkephalin gene transfer in the ventral striatum mimics behavioral changes produced by olfactory bulbectomy in rats." *Brain Res* 988(1-2): 43-55.
- Quera Salva, M. A., B. Vanier, et al. (2007). "Major depressive disorder, sleep EEG and agomelatine: an open-label study." *Int J Neuropsychopharmacol* 10(5): 691-6.
- Rabins, P. V., G. D. Pearlson, et al. (1991). "Cortical magnetic resonance imaging changes in elderly inpatients with major depression." *Am J Psychiatry* 148(5): 617-20.
- Rajkowska, G. (2000). "Histopathology of the prefrontal cortex in major depression: what does it tell us about dysfunctional monoaminergic circuits?" *Prog Brain Res* 126: 397-412.
- Rajkowska, G. (2000). "Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells." *Biol Psychiatry* 48(8): 766-77.
- Rang, H. P., M. M. Dale, et al. (2003). *Pharmacology Fifth Edition*, Churchill Livingstone.
- Ranjan, S., P. S. Chandra, et al. (2006). "Atypical antipsychotic-induced akathisia with depression: therapeutic role of mirtazapine." *Ann Pharmacother* 40(4): 771-4.
- Ribot, T. (1896). *La psychologie des sentiments*. Paris, Alcan.
- Rickels, K. and E. Schweizer (1990). "Clinical overview of serotonin reuptake inhibitors." *J Clin Psychiatry* 51 Suppl B: 9-12.
- Rose, A., M. W. McCulloch, et al. (1984). "Effects of mianserin on noradrenergic mechanisms." *J Psychiatr Res* 18(1): 79-88.
- Rotzinger, S., M. Bourin, et al. (1999). "Metabolism of some "second"- and "fourth"-generation antidepressants: iprindole, viloxazine, bupropion, mianserin, maprotiline, trazodone, nefazodone, and venlafaxine." *Cell Mol Neurobiol* 19(4): 427-42.

- Roy, A., J. De Jong, et al. (1989). "Cerebrospinal fluid monoamine metabolites and suicidal behavior in depressed patients. A 5-year follow-up study." *Arch Gen Psychiatry* 46(7): 609-12.
- Roy, A., D. Pickar, et al. (1985). "Plasma norepinephrine level in affective disorders. Relationship to melancholia." *Arch Gen Psychiatry* 42(12): 1181-5.
- Rubin, R. T., J. J. Phillips, et al. (1996). "Adrenal gland volume in major depression: relationship to basal and stimulated pituitary-adrenal cortical axis function." *Biol Psychiatry* 40(2): 89-97.
- Rubin, R. T., R. E. Poland, et al. (1987). "Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression. I. Cortisol secretory dynamics in patients and matched controls." *Arch Gen Psychiatry* 44(4): 328-36.
- Rupniak, N. M., E. J. Carlson, et al. (2001). "Comparison of the phenotype of NK1R-/- mice with pharmacological blockade of the substance P (NK1 ) receptor in assays for antidepressant and anxiolytic drugs." *Behav Pharmacol* 12(6-7): 497-508.
- Rush, A. J., D. E. Giles, et al. (1996). "The dexamethasone suppression test in patients with mood disorders." *J Clin Psychiatry* 57(10): 470-84.
- Ryckmans, T., L. Balancon, et al. (2002). "First dual NK(1) antagonists-serotonin reuptake inhibitors: synthesis and SAR of a new class of potential antidepressants." *Bioorg Med Chem Lett* 12(2): 261-4.
- Saarelainen, T., P. Hendolin, et al. (2003). "Activation of the TrkB neurotrophin receptor is induced by antidepressant drugs and is required for antidepressant-induced behavioral effects." *J Neurosci* 23(1): 349-57.
- Saito, Y., H. P. Nothacker, et al. (1999). "Molecular characterization of the melanin-concentrating-hormone receptor." *Nature* 400(6741): 265-9.
- Sanacora, G., S. F. Kendell, et al. (2004). "Riluzole augmentation for treatment-resistant depression." *Am J Psychiatry* 161(11): 2132.
- Sanchez, C. (2006). "The pharmacology of citalopram enantiomers: the antagonism by R-citalopram on the effect of S-citalopram." *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 99(2): 91-5.
- Santé-Canada (2002). Rapport sur les maladies mentales au Canada : Troubles de l'humeur. Ottawa, Canada, Santé Canada. chap. 2.
- Sapolsky, R. M., L. C. Krey, et al. (1986). "The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis." *Endocr Rev* 7(3): 284-301.
- Schildkraut, J. J. (1965). "The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence." *Am J Psychiatry* 122(5): 509-22.
- Schildkraut, J. J., P. J. Orsulak, et al. (1978). "Toward a biochemical classification of depressive disorders. I. Differences in urinary excretion of MHPG and other catecholamine metabolites in clinically defined subtypes of depressions." *Arch Gen Psychiatry* 35(12): 1427-33.
- Schinder, A. F. and M. Poo (2000). "The neurotrophin hypothesis for synaptic plasticity." *Trends Neurosci* 23(12): 639-45.
- Scientific-Advisory-Committee (2002). Mental health and substance use at work: Perspectives from research and implications for leaders, Global Business and Economic Roundtable on Addiction and Mental Health.
- Senior, C. (2003). "Beauty in the brain of the beholder." *Neuron* 38(4): 525-8.

- Shah, R., Z. Uren, et al. (2001). "Deaths from antidepressants in England and Wales 1993-1997: analysis of a new national database." *Psychol Med* 31(7): 1203-10.
- Shaw-Lutchman, T. Z., M. Barrot, et al. (2002). "Regional and cellular mapping of cAMP response element-mediated transcription during naltrexone-precipitated morphine withdrawal." *J Neurosci* 22(9): 3663-72.
- Sheline, Y. I. (2003). "Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain." *Biol Psychiatry* 54(3): 338-52.
- Sheline, Y. I., M. H. Gado, et al. (2003). "Untreated depression and hippocampal volume loss." *Am J Psychiatry* 160(8): 1516-8.
- Sheline, Y. I., P. W. Wang, et al. (1996). "Hippocampal atrophy in recurrent major depression." *Proc Natl Acad Sci U S A* 93(9): 3908-13.
- Shima, S., T. Shikano, et al. (1984). "Depression and ventricular enlargement." *Acta Psychiatr Scand* 70(3): 275-7.
- Shirayama, Y. and S. Chaki (2006). "Neurochemistry of the nucleus accumbens and its relevance to depression and antidepressant action in rodents." *Curr Neuropharmacol* 4(4): 277-91.
- Shirayama, Y., A. C. Chen, et al. (2002). "Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression." *J Neurosci* 22(8): 3251-61.
- Shirayama, Y., H. Mitsushio, et al. (1996). "Reduction of substance P after chronic antidepressants treatment in the striatum, substantia nigra and amygdala of the rat." *Brain Res* 739(1-2): 70-8.
- Sieck, M. H. and H. D. Baumbach (1974). "Differential effects of peripheral and central anosmia producing techniques on spontaneous behavior patterns." *Physiol Behav* 13(3): 407-25.
- Silverstone, P. H. (1991). "Is anhedonia a good measure of depression?" *Acta Psychiatr Scand* 83(4): 249-50.
- Simen, B. B., C. H. Duman, et al. (2006). "TNF $\alpha$  signaling in depression and anxiety: behavioral consequences of individual receptor targeting." *Biol Psychiatry* 59(9): 775-85.
- Siuciak, J. A., D. R. Lewis, et al. (1997). "Antidepressant-like effect of brain-derived neurotrophic factor (BDNF)." *Pharmacol Biochem Behav* 56(1): 131-7.
- Slaterry, D. A., A. L. Hudson, et al. (2004). "Invited review: the evolution of antidepressant mechanisms." *Fundam Clin Pharmacol* 18(1): 1-21.
- Slaterry, D. A., A. Markou, et al. (2007). "Evaluation of reward processes in an animal model of depression." *Psychopharmacology (Berl)* 190(4): 555-68.
- Sobin, C. and H. A. Sackeim (1997). "Psychomotor symptoms of depression." *Am J Psychiatry* 154(1): 4-17.
- Sobrian, S. K., L. Marr, et al. (2003). "Prenatal cocaine and/or nicotine exposure produces depression and anxiety in aging rats." *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27(3): 501-18.
- Song, C. and B. E. Leonard (2005). "The olfactory bulbectomized rat as a model of depression." *Neurosci Biobehav Rev* 29(4-5): 627-47.
- Stahl, S. (1996). *Essential psychopharmacology - neuroscientific basis and practical applications - Second Edition*. Cambridge, Cambridge University Press.

- Stahl, S. M. (1998). "Selecting an antidepressant by using mechanism of action to enhance efficacy and avoid side effects." *J Clin Psychiatry* 59 Suppl 18: 23-9.
- Steru, L., R. Chermat, et al. (1985). "The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice." *Psychopharmacology (Berl)* 85(3): 367-70.
- Stock, H. S., K. Ford, et al. (2000). "Gender and gonadal hormone effects in the olfactory bulbectomy animal model of depression." *Pharmacol Biochem Behav* 67(1): 183-91.
- Stockert, M., J. Serra, et al. (1988). "Effect of olfactory bulbectomy and chronic amitryptiline treatment in rats. 3H-imipramine binding and behavioral analysis by swimming and open field tests." *Pharmacol Biochem Behav* 29(4): 681-6.
- Sullivan, P. F., M. C. Neale, et al. (2000). "Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis." *Am J Psychiatry* 157(10): 1552-62.
- Sulser, F. (1989). "New perspectives on the molecular pharmacology of affective disorders." *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 238(5-6): 231-9.
- Tacchi, R., A. Ferrari, et al. (2008). "Sucrose intake: increase in non-stressed rats and reduction in chronically stressed rats are both prevented by the gamma-hydroxybutyrate (GHB) analogue, GET73." *Pharmacol Res* 57(6): 464-8.
- Takahashi, J. S., L. H. Pinto, et al. (1994). "Forward and reverse genetic approaches to behavior in the mouse." *Science* 264(5166): 1724-33.
- Thakker-Varia, S., J. J. Krol, et al. (2007). "The neuropeptide VGF produces antidepressant-like behavioral effects and enhances proliferation in the hippocampus." *J Neurosci* 27(45): 12156-67.
- Thoenen, H. (1995). "Neurotrophins and neuronal plasticity." *Science* 270(5236): 593-8.
- Tsacopoulos, M. and P. J. Magistretti (1996). "Metabolic coupling between glia and neurons." *J Neurosci* 16(3): 877-85.
- Turner, C. A., H. Akil, et al. (2006). "The fibroblast growth factor system and mood disorders." *Biol Psychiatry* 59(12): 1128-35.
- Tzschentke, T. M. (2007). "Measuring reward with the conditioned place preference (CPP) paradigm: update of the last decade." *Addict Biol* 12(3-4): 227-462.
- Ueki, S., S. Nurimoto, et al. (1972). "Effects of psychotropic drugs on emotional behavior in rats with limbic lesions, with special reference to olfactory bulb ablations." *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 26(3): 245-55.
- Urani, A., S. Chourbaji, et al. (2005). "Mutant mouse models of depression: candidate genes and current mouse lines." *Neurosci Biobehav Rev* 29(4-5): 805-28.
- Vale, S., M. A. Espejel, et al. (1971). "Amantadine in depression." *Lancet* 2(7721): 437.
- van Riesen, H. and B. E. Leonard (1990). "Effects of psychotropic drugs on the behavior and neurochemistry of olfactory bulbectomized rats." *Pharmacol Ther* 47(1): 21-34.
- Vetulani, J. and F. Sulser (1975). "Action of various antidepressant treatments reduces reactivity of noradrenergic cyclic AMP-generating system in limbic forebrain." *Nature* 257(5526): 495-6.
- Videbech, P. and B. Ravnkilde (2004). "Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies." *Am J Psychiatry* 161(11): 1957-66.
- Vollmayr, B. and F. A. Henn (2001). "Learned helplessness in the rat: improvements in validity and reliability." *Brain Res Brain Res Protoc* 8(1): 1-7.

- Von Frijtag, J. C., R. Van den Bos, et al. (2002). "Imipramine restores the long-term impairment of appetitive behavior in socially stressed rats." *Psychopharmacology (Berl)* 162(3): 232-8.
- Wagstaff, A. J., D. Ormrod, et al. (2001). "Tianeptine: a review of its use in depressive disorders." *CNS Drugs* 15(3): 231-59.
- Wang, S. H., Z. J. Zhang, et al. (2008). "Anhedonia and activity deficits in rats: impact of post-stroke depression." *J Psychopharmacol*.
- Wann, B. P., T. M. Bah, et al. (2008). "Behavioural signs of depression and apoptosis in the limbic system following myocardial infarction: effects of sertraline." *J Psychopharmacol*.
- Ward, S. E., P. J. Eddershaw, et al. (2008). "Discovery of potent, orally bioavailable, selective 5-HT<sub>1A/B/D</sub> receptor antagonists." *J Med Chem* 51(10): 2887-90.
- Weissman, M. M., R. C. Bland, et al. (1996). "Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder." *JAMA* 276(4): 293-9.
- Willner, P. (2005). "Chronic mild stress (CMS) revisited: consistency and behavioural-neurobiological concordance in the effects of CMS." *Neuropsychobiology* 52(2): 90-110.
- Willner, P., R. Muscat, et al. (1992). "Chronic mild stress-induced anhedonia: a realistic animal model of depression." *Neurosci Biobehav Rev* 16(4): 525-34.
- Willner, P., A. Towell, et al. (1987). "Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its restoration by a tricyclic antidepressant." *Psychopharmacology (Berl)* 93(3): 358-64.
- Wilson, M., R. T. Joffe, et al. (2000). "The unheralded business crisis in Canada: Depression at Work." *Global Business and Economic 2020 Series on Mental Health And The Economy*.
- Wise, R. A. (1996). "Addictive drugs and brain stimulation reward." *Annu Rev Neurosci* 19: 319-40.
- Wise, R. A. (1998). "Drug-activation of brain reward pathways." *Drug Alcohol Depend* 51(1-2): 13-22.
- Wise, R. A. and P. P. Rompre (1989). "Brain dopamine and reward." *Annu Rev Psychol* 40: 191-225.
- Wong, M. L. and J. Licinio (2001). "Research and treatment approaches to depression." *Nat Rev Neurosci* 2(5): 343-51.
- Yadid, G., D. H. Overstreet, et al. (2001). "Limbic dopaminergic adaptation to a stressful stimulus in a rat model of depression." *Brain Res* 896(1-2): 43-7.
- Yirmiya, R. (1996). "Endotoxin produces a depressive-like episode in rats." *Brain Res* 711(1-2): 163-74.
- Young, E. A., R. F. Haskett, et al. (1991). "Loss of glucocorticoid fast feedback in depression." *Arch Gen Psychiatry* 48(8): 693-9.
- Zajecka, J. M. and D. Albano (2004). "SNRIs in the management of acute major depressive disorder." *J Clin Psychiatry* 65 Suppl 17: 11-8.
- Zarate, C. A., Jr., J. L. Payne, et al. (2004). "An open-label trial of riluzole in patients with treatment-resistant major depression." *Am J Psychiatry* 161(1): 171-4.

- Zarate, C. A., Jr., J. A. Quiroz, et al. (2005). "An open-label trial of the glutamate-modulating agent riluzole in combination with lithium for the treatment of bipolar depression." *Biol Psychiatry* 57(4): 430-2.
- Zarate, C. A., Jr., J. B. Singh, et al. (2006). "A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression." *Arch Gen Psychiatry* 63(8): 856-64.
- Zeller, E. A., J. Barsky, et al. (1955). "Amine oxidases. XI. Inhibition of monoamine oxidase by 1-isonicotinyl-2-isopropylhydrazine." *J Biol Chem* 214(1): 267-74.
- Zupancic, M. and C. Guilleminault (2006). "Agomelatine: a preliminary review of a new antidepressant." *CNS Drugs* 20(12): 981-92.